

# THESE

ANNÉE 1971

N°

42

POUR LE

## DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Françoise PANIER, née GEORGEL

née le 15 mai 1943 à PARIS 17e

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

L'INSUFFISANCE RÉNALE DES LEPTOSPIROSES

À PROPOS DE ONZE OBSERVATIONS

Président : Monsieur le Professeur M. DÉROT



# THESE

ANNÉE 1971

N°

POUR LE

## DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Françoise PANIER, née GEORGEL

née le 15 mai 1943 à PARIS 17e

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

L'INSUFFISANCE RÉNALE DES LEPTOSPIROSES

À PROPOS DE ONZE OBSERVATIONS

Président : Monsieur le Professeur M. DÉROT



A mes parents

A mon mari

A mes filles

A mes beaux-parents

A mes parents et amis

A Madame G. Velle, in memoriam

en témoignage de ma profonde affection

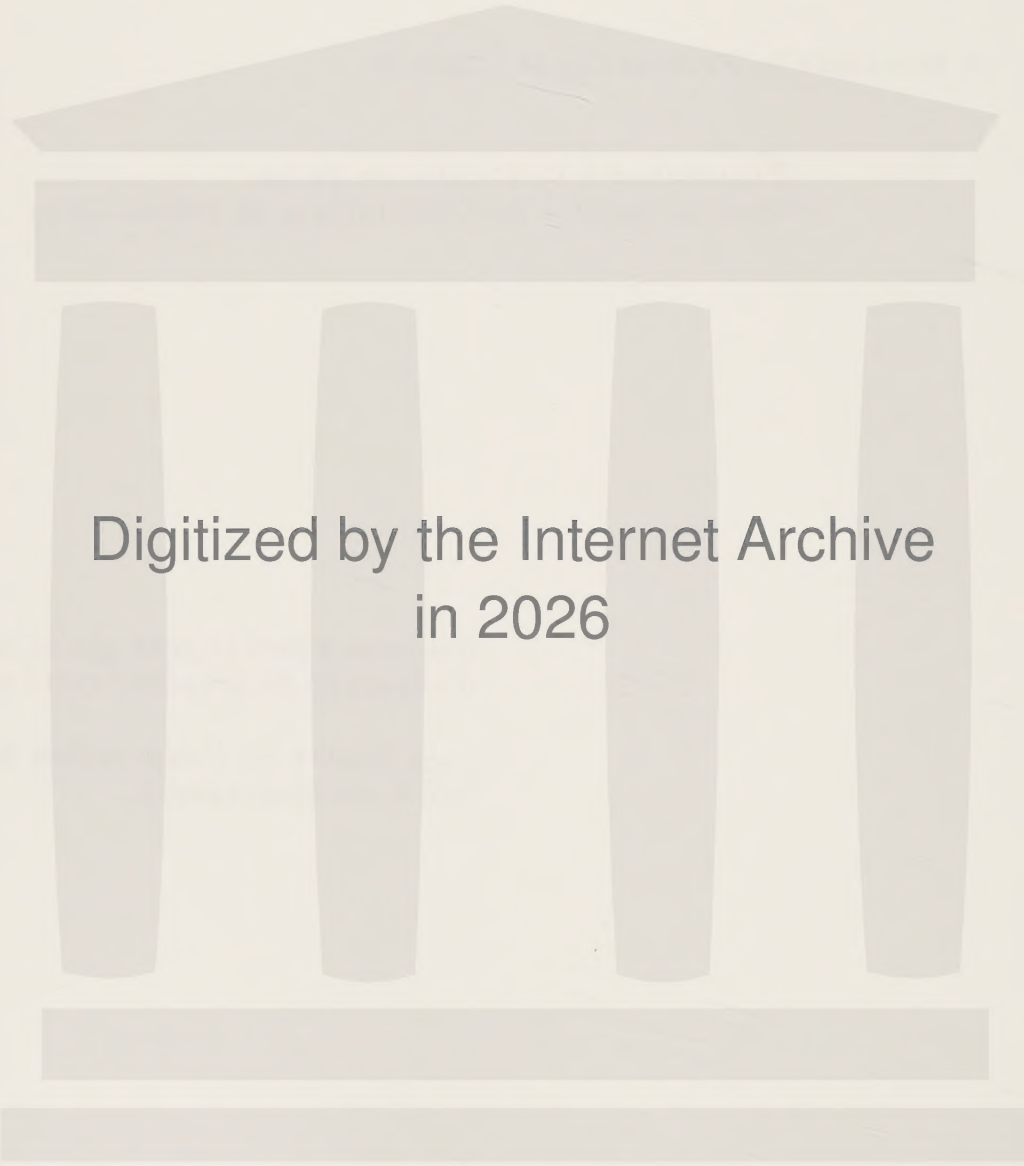


A Monsieur le Professeur M. DEROT

Professeur à la Faculté de Paris  
Chef du Service de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu

qui nous a fait le très grand honneur  
d'accepter de présider cette thèse,

qu'il trouve ici l'expression de toute  
notre reconnaissance.



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41556014\\_0002](https://archive.org/details/IA41556014_0002)

A Monsieur le Docteur C. FAYE

Chef de Clinique - Assistant des Hôpitaux

à qui nous devons le sujet de cet ouvrage,

qu'il trouve ici l'expression de notre  
gratitude.



A Monsieur le Docteur A. LECLERCQ

Ex-Chef de Clinique  
Assistant des Hôpitaux

qui nous a apporté ses conseils pour  
la rédaction de ce travail,

qu'il trouve ici l'expression de notre  
profonde reconnaissance.



A Monsieur le Docteur H. KAUFMANN

Assistant des Hôpitaux

qui a su nous faire profiter  
de sa grande expérience en cardiologie

A Monsieur le Docteur C. BERGOGNE

Chef du Service Hospitalisation Cardiologie  
de l'Institut Prophylactique

en témoignage de notre profonde  
admiration.



A nos maîtres en Faculté

A nos maître des Hôpitaux



I N T R O D U C T I O N

---



Dans le service de notre Maître, le Professeur DEROT, nous avons pu recueillir 11 observations de leptospiroses admises de 1961 à 1969.

Tous ces malades, sauf l'un d'entre eux, avaient été transférés à l'Hôtel-Dieu en raison d'une insuffisance rénale organique.

Le recrutement particulier du service explique ce pourcentage anormalement élevé de formes rénales, qui correspondent dans l'ensemble aux formes graves et expliquent un pourcentage de mortalité assez élevé.

Notre propos était de préciser sur cette série courte par rapport à d'autres statistiques, mais homogène, l'importance et les modalités cliniques et évolutives de l'atteinte rénale qui constitue un des facteurs de gravité des leptospiroses ictéro-hémorragiques.

Cette étude comporte successivement :

- 1° - Nos observations
  - 2° - Leur analyse
  - 3° - Leur confrontation avec quelques données de la littérature
  - 4° - Une approche physio-pathologique
  - 5° - Conclusions
-



ONZE OBSERVATIONS

---



OBSERVATION N° 1

Monsieur B. Emile, égoutier, âgé de 47 ans, est hospitalisé le 15 mars 1961 pour ictère fébrile, dans le service du Dr MATHIVAT à l'Hôpital Fernand-Widal.

Un mois auparavant, le 6 février, il s'était piqué dans un égout à la main gauche, avec un morceau de bois. Un syndrome fébrile était apparu le 9 mars, puis la fièvre avait cédé après deux jours.

Le 14 mars apparaît un ictère, et la fièvre reprend en même temps que s'effondre totalement la diurèse.

A son entrée à Fernand-Widal, le malade est dans un état de torpeur, associée à un collapsus (TA : 7-4). La température est de 38°6 et le sondage vésical ramène 20 ml d'urines sombres. Le bilan relève :

- globules rouges 2 610 000
- globules blancs 22 600      Neutrophiles 81 %
- plaquettes 17 500
- Urée sanguine 4,2 g
- réserve alcaline 20 mEq
- Na 128 mEq              K 4,7 mEq



M. B. reçoit 500 ml de sérum glucosé hypertonique avec du Levophed et le transfert à l'Hôtel Dieu est décidé.

Il arrive dans un état comateux et décède deux heures après dans un tableau de tachy-arythmie et de collapsus irréversible avant toute épuration.

Des ponctions-biopsie du foie et des reins sont effectuées.

Les principales constatations anatomiques sont les suivantes :

"sur le foie, altérations non pas diffuses mais systématisées, plus  
"intenses à distance des espaces portes et proches du centre lobu-  
"laire ; ce qui ne s'expliquerait pas pour une altération post-mortem.

"On ne trouve ni infiltration inflammatoire, ni fibrose permettant  
"d'évoquer une cirrhose.

"au niveau du rein, lésions discrètes mais on trouve des cylindres  
"hyalins, de petits infiltrats dans le tissu interstitiel, des hématies  
"dans les tubes excréteurs avec des débris cellulaires qui indiquent  
"indiscutablement des altérations fonctionnelles ante-mortem.

"Conclusion : Rien ne permet d'affirmer la spirochétose, mais par  
"contre il est certain que des lésions rénales et hépatiques existaient  
"ante-mortem et accréditent cette étiologie."



OBSERVATION N°2

Monsieur B. Clément, cimentier, âgé de 60 ans, est hospitalisé le 20 août 1962 à Arpajon. Deux jours auparavant était apparu brutalement un frisson, avec ascension thermique à 40°, associés à des myalgies diffuses, une douleur de la nuque, une asthénie et une anorexie intenses.

Le 21 août apparaît un ictère franc cutanéomuqueux ; la température est à 38°8, la diurèse de 1250 ml. L'urée sanguine s'élève à 2,35 g, la vitesse de sédimentation est accélérée et il existe une anémie avec polynucléose neutrophile.

Le lendemain l'urée est à 2,55 g. En raison de cette hyperazotémie croissante, le malade est adressé dans le service du Pr Dérot le 23 août.

L'examen montre alors un ictère franc avec hyperhémie conjonctivale, une discrète hépatomégalie ; la rate n'est pas perçue ; il n'existe aucun signe méningé. La température est de 37° (sous Pénicilline), la diurèse de deux litres avec protéinurie ; l'urée à 3 g par litre, la tension artérielle à 10-6 1/2. Le diagnostic de leptospirose est évoqué mais on ne retrouve pas de contagion. Il existe des antécédents d'éthylisme mais les tests hépatiques ne sont pas perturbés. Un sérodiagnostic est demandé.



Le 24 l'urée est de 3,14 g, la diurèse de 2400 ml.

Le 25 août le résultat du sérodiagnostic est faiblement positif : 1/1500 pour L'ictéro-hémorragique. L'azotémie est de 2,7 g.

Le 27 août l'ictère commence à décroître ; une discrète éruption périombilicale apparaît. L'azotémie est descendue spontanément à 1,8 g ; l'apyrexie est totale, la tension stable. Le bilan de laboratoire s'établit comme suit :

- Numération : hématies 4 millions

globules blancs 24 000 neutrophiles 81 %

plaquettes 260 000

- Vitesse de sédimentation : 98 - 120 - 135

- Hématocrite 43 %

- Culot urinaire : hématies 86 600/mn

leucocytes 28 750/mn

cylindres hyalino fibreux, granulo hématiques

pas de germes-culture négative

- réserve alcaline 25 mEq

L'évolution est favorable, sans recrudescence fébrile, ni de l'ictère et le malade quitte le service le 14 septembre.

Il est venu en consultation en novembre : l'urée est revenue à 0,35 g/l, la numération est normale, le sérodiagnostic positif à 1/10 000 pour l'ictéro-hémorragique (résultat du 26 septembre).



OBSERVATION N° 3

Monsieur M. Georges, menuisier, âgé de 26 ans, entre au centre hospitalier de Vichy, pour état fébrile persistant, le 24 août 1962.

Le 21 août, le malade avait ressenti des douleurs diffuses, à type de courbature intéressant surtout la région lombaire. Dans la soirée apparaît une fièvre atteignant rapidement 39° avec sueurs, et accompagnée d'un malaise général.

Pendant trois jours, la fièvre est irrégulière aux environs de 39°. Il existe des myalgies, des arthralgies intéressant les genoux et les lombes, des manifestations digestives : diarrhée, vomissements, douleurs abdominales fugaces, et une céphalée intense. A son admission à Vichy, on note l'apparition d'un ictère franc cutanéomuqueux, avec urines foncées.

Les examens de laboratoire mettent en évidence des pigments et des sels biliaires dans les urines, une atteinte rénale avec albuminurie, de nombreux cylindres granuleux, quelques hématies, et une urée sanguine à 0,64 g/l. On décide alors de le transférer dans le service du Dr Dérot ; il présente une épistaxis abondante pendant le transfert le 25 août. A l'examen du 27 août : l'ictère est généralisé, associé à une discrète vasodilatation des téguments. On note une hépatomégalie, une hypotension à 10-6. Il n'existe ni signes hémorragiques ni signes méningés ; la diurèse est conservée (1 500 ml).



Les premiers examens montrent :

- Hématies 4 120 000
- Leucocytes 7 500 Polynucléose neutrophile à 71 %
- Plaquettes 316 000 Temps de saignement 5'30  
Taux de prothrombine 90 %
- Culot urinaire : rares hématies, assez nombreuses cellules, quelques leucocytes, présence de cylindres hyalins et hyalino-granuleux ; pas de germe à l'examen direct.

Il n'y a pas de perturbations des fonctions hépatiques.

L'image thoracique est normale.

L'interrogatoire retrouve la notion d'un bain de rivière trois semaines auparavant ainsi que des antécédents de dysenterie amibienne et de paludisme contractés en Afrique du Nord. Un séro-diagnostic est demandé et le malade reçoit : Pénicilline (4 millions quotidiennement) et de la vitamine K<sub>1</sub> (2 ampoules).

L'évolution est assez rapidement favorable : la diurèse reste supérieure à un litre, l'apyrexie se maintient et l'urée s'abaisse progressivement à 0,35 g. Le bilan d'hémostase fait le 29 août est normal ; la clearance de la créatinine le 7 septembre est de 105 ml/mm et le malade déjàuni, repart sur sa demande à Vichy le 14 septembre.

Deux sérodiagnostics positifs à 1/500 à l'égard de *L. ictéro-hémorragique* avec coagglutinines pour *L. australis* et *L. grippotyphosa*, avaient été obtenus les 10 et 11 septembre.



OBSERVATION N°4

Monsieur S. Auguste, batelier, âgé de 55 ans, est adressé par son médecin le 18 octobre 1962 dans le service du Dr Tixier à l'Hôpital de Corbeil-Essonnes, pour infection pulmonaire.

Depuis le 10 octobre ce malade était atteint de toux et d'expectoration, mais il se plaignait aussi d'une douleur de l'hypocondre droit et d'arthralgies. A son entrée, on constate l'existence d'un ictère curanéomuqueux, flamboyant, s'accompagnant d'urines rares et foncées. La température est à 37°2 et l'on note une hépatomégalie douloureuse, une asthénie très importante, une nuque très douloureuse.

Les examens complémentaires montrent :

- N F S globules rouges 4 610 000

globules blancs 15 300

(polynucléose neutrophile 92 %)

- Vitesse de sédimentation 70 - 100 - 108

- Culot urinaire normal

- Urée sanguine 2 g                      Glycémie 1,25 g

- Cholestérol 2,06 g

- Bilirubine totale 305 mg

- Transaminases 5 GOT 115 unités SGPT 60 unités



- Protidémie 66 g
- Electrophorèse : hyper  $\alpha$  1 et  $\alpha$  2 diminution de l'albumine.

Le malade reçoit immédiatement un traitement par Pénicilline (5 millions unités) et Tifomycine (1,50 g) par jour.

Le 22 octobre, une ponction lombaire est pratiquée ; elle ramène un liquide riche de 19 éléments avec 1,5 g par litre d'albumine, 7 g par litre de chlorure. L'urée s'élève à 3,8 g et le lendemain à 3,5 g alors que la diurèse varie entre 1 et 2 litres. Le diagnostic de spirochétose est suspecté.

Devant ces éléments le malade est adressé dans le service du Professeur Dérot le 24 octobre.

A l'examen, le malade paraît très amaigri ; l'ictère est intense ; le foie déborde de deux travers de doigt. A l'auscultation on note quelques râles bronchiques, l'ECG révèle une image d'infarctus antéroseptal ancien. L'examen neurologique est normal.

Les tests hépatiques sont légèrement perturbés. L'urée est à 2,90 g. Le culot urinaire est stérile, il contient quelques hématies, leucocytes et cylindres.

Sans qu'aucune épuration extra-rénale n'ait dû être envisagée, l'azotémie baisse spontanément : 1,7 g le 26 octobre, 0,60 g le 30 octobre avec une diurèse de 2 litres en moyenne.



Le 30 octobre, le sérodiagnostic positif à un taux très élevé, confirme le diagnostic de la leptospirose ictéro-hémorragique. L'examen de l'expectoration révèle la présence de staphylocoques, la pénicilline est poursuivie. L'ictère s'atténue progressivement, les tests de fonctions hépatiques sont satisfaisants, l'urée sanguine baisse très rapidement et le malade part en convalescence le 20 novembre.

Une lettre d'un ophtalmologiste qu'il consulte en mars 1963 nous apprend qu'une chute d'acuité visuelle s'est déclarée à Evian et qu'il souffre d'atrophie optique bilatérale.



OBSERVATION N°5

Madame P. Marie, 67 ans, cuisinière à l'Hôpital Lariboisière, entre le 3 novembre 1962 dans le service du Pr Perrault pour subictère fébrile avec algies diffuses et troubles digestifs.

L'ictère s'accentue en quarante-huit heures et prend une teinte orangée. On évoque le diagnostic de leptospirose ictéro-hémorragique en raison de l'existence d'une hyperarotémie à 1 g 45, d'une torpeur et d'un syndrome hémorragique avec ecchymoses diffuses.

Le 6 novembre le malaise général s'aggrave et il apparaît une crise convulsive avec coma post-critique de 30 minutes. L'examen neurologique est alors strictement normal. Il existe une fièvre à 38° et une oligo-anurie.

Les premiers examens de laboratoire montrent :

- NFS Hématies 3 350 000

Globules blancs 21 600 neutrophiles 80 %

- Vitesse de sédimentation 122 140

- Taux de prothrombine 65 %

- Cholestérol 2,55 g

- Urée sanguine 1,45 g Bilirubinémie 53 g



- LCR xanthochromique avec : 40 éléments/mm<sup>3</sup>, nombreuses hématies, pas de germes, albumine 0,71 g/l.

En raison de l'oligo-anurie, la malade est adressée dans le service.

A l'examen d'entrée, l'ictère est flamboyant, avec des excchymoses des membres inférieurs, sans injection conjonctivale. Le sondage rénal ramène 50 ml d'urines foncées. Il existe une tachycardie à 130 par minute.

L'interrogatoire apprend qu'elle épluchait des légumes dans des sous-sols fréquentés par des rats, mais il n'est pas retrouvé de morsure certaine.

Une épuration extra-rénale par hémodialyse est décidée le 7 novembre. Le lendemain la malade reste en coma profond sans signe de localisation et les ecchymoses s'étendent. Il apparaît un délire avec ascension thermique à 38°5. Le traitement comporte par jour : Pénicilline 2 millions, Tifomycine 1 g. L'urée est de 3 g et la diurèse de 150 ml le 10 novembre.

Le 12 novembre, spontanément l'état général se transforme : la malade est consciente, la diurèse reprend à 1 500 litres et le 15 novembre le problème rénal est réglé, mais il existe des escarres très importantes.



Un état diabétique s'installe le 21 novembre, la glycémie oscille entre 4 et 6 g. Le tableau clinique est dominé par un ictère persistant, des troubles digestifs importants avec diarrhée incoercible à l'occasion de toute tentative de réalimentation.

Le sérodiagnostic est positif à l'égard de L. ictéro-hémorragique à un taux de 1/10 000.

Une ascite apparaît le 29 novembre, l'état général reste désastreux et la malade décède le 6 décembre dans un tableau de grande cachexie.

Des ponctions-biopsies sont effectuées (foie et rein).

Compte rendu histologique :

"Compte tenu des altérations post-mortem, les prélèvements de rein  
"ne présentent que très peu de modifications. On note simplement une  
"discrète hyperplasie du tissu interstitiel.

"Le foie par contre apparaît morcelé par une sclérose annulaire  
"ancienne qui souligne les limites lobulaires. A l'intérieur de ces  
"lobules les hépatocytes sont très souvent altérés : cytoplasme  
"homogénéisé ou creusé de vacuoles stéatosiques, noyaux inégaux,  
"tantôt volumineux, et tantôt en pycnose, dissociation oedémateuse  
" des travées. Enfin il existe une surcharge en pigment biliaire à  
"l'intérieur des cellules hépatiques.

"Conclusion : hépatite subaigüe et cirrhose discrète ancienne".



OBSERVATION N°6

Monsieur D. Stéphane, 52 ans, fumiste, entre à l'Hôpital de Reims le 31 août 1963 pour ictère et anurie.

Après deux jours de malaise fébrile, céphalée avec myalgies des membres inférieurs, l'ictère s'est installé le 26 août, associé à une grande asthénie, des céphalées, des arthralgies, des myalgies et une fièvre de 40° ; la diurèse est normale, les urines foncées.

Le lendemain on note une anurie, une anoréxie et des vomissements ; la température est à 37°9.

L'hospitalisation n'a lieu que cinq jours plus tard. A son entrée, l'ictère est flamboyant, apyrétique.

On note une tendance hémorragique aux points de piqûres, une sensibilité abdominale diffuse.

L'azotémie s'élève à 2,30 g. Le sondage ramène quelques ml d'urines foncées avec une présence de sang et de leucocytes.

L'hémogramme montre :

- globules rouges    4 300 000
- globules blancs    8 700                    neutrophiles    71 %
- vitesse de sédimentation    106 - 124



- réserve alcaline 45 volumes %  $Cl = 78 \text{ mEq}$

$Na = 135 \text{ mEq}$

$K = 3,4 \text{ mEq}$

- bilirubinémie totale 150 mg

Le 1er septembre la tendance hémorragique se confirme :  
hématurie-épistaxis.

Le malade reçoit quotidiennement de la Pénicilline  
(4 millions unités) et de la vitamine K ; le 2 septembre l'azotémie  
s'élève à 4 g et le malade est adressé dans le service du Professeur  
Dérot.

A l'examen, l'ictère est généralisé, flamboyant, avec  
hémorragies sous conjonctivales ; il existe une dyspnée permanente,  
une hépatomégalie, et une lame d'ascite, des hématomes considé-  
rables aux points de piqûres et des gingivorragies. Il n'y a pas de  
syndrome méningé.

On apprend que le malade a pêché en rivière, sans bottes,  
le 10 août précédent.

L'hémogramme révèle une anémie avec thrombopénie ;  
l'insuffisance rénale justifie une épuration par une séance de  
dialyse péritonéale (du 3 au 5 septembre). L'évolution ultérieure  
est marquée par la reprise de la diurèse (3 litres le 9 septembre)



et la persistance d'un long état fébrile (dont un clocher à 39° le 16 septembre).

Le sérodiagnostic est positif à un taux de 1/10 000 à l'égard de *L. canicola*, la recherche de leptospire dans les urines négative.

Les oedèmes en rapport avec une surcharge sodée apparaissent le 10 septembre et cèdent au régime.

L'urée revient à la normale le 17 septembre.

La clearance de la créatinine le 23 septembre est de 58 ml et le malade quitte le service le 27 septembre en excellent état clinique.



OBSERVATION N°7

Monsieur P. Henri, chiffonnier, 62 ans, entre dans le service du Dr Uhry à La Pitié le 5 octobre 1963 pour syndrome infectieux avec troubles de la marche.

Le 1er octobre il avait travaillé dans une cave infestée de rats ; dans la nuit il présente des frissons intenses, des vomissements, une asthénie très importante. Le lendemain il souffre de myalgies des membres inférieurs, de douleurs des fosses lombaires et deux jours plus tard d'une parésie des membres inférieurs. Il est alors hospitalisé. Un ictère apparaît le 6 octobre alors que la parésie régresse ; la température est à 38°4.

Les urines sont foncées, rares, avec présence d'albumine. L'examen note un ictère flamboyant avec rougeur conjonctivale et épistaxis, une hépatomégalie ancienne (d'origine éthylique), une douleur provoquée au palper du creux épigastrique. La parésie a disparu. Il ne persiste qu'une hypotonie musculaire aux membres inférieurs. Il n'y a pas de signes méningés. La fièvre descend progressivement sous traitement de Pénicilline (2 millions par jour) mais il apparaît une oligoanurie (200 cm<sup>3</sup> les 9 et 10 octobre) tandis que l'urée s'élève (2,40 g le 8, 3 g le 10). Les examens complémentaires montrent une anémie, une hypocoagulabilité.



Le malade est transféré dans le service. L'urée est à 3,90 g. Une dialyse péritonéale est posée le 11 octobre ; une demi-heure après se produit une crise convulsive généralisée suivie d'une apnée brusque et d'un arrêt cardiaque réversible après massage cardiaque externe. L'EGC révèle un bloc de branche droit complet.

Le malade décède le 12 octobre sans avoir repris conscience.

#### Compte-rendu histologique .

" Au niveau du rein la ponction biopsie montre que les glomérules  
 " sont légèrement ischémiques mais par ailleurs normaux. Les  
 " tubes sont le plus souvent normaux. On retrouve cependant au  
 " niveau des tubes distaux la présence dans les lumières de pigments  
 " biliaires avec phénomènes d'atrocytose tubulaire. D'autre part  
 " l'interstitium est très oedemateux.  
 " Au niveau du foie les lésions sont plus complexes : il existe d'une  
 " part des lésions peu évoluées de cirrhose avec fibrose portale  
 " et périportale parfois pénétrant à l'intérieur des lobules hépatiques  
 " qu'elles dissocient ; au sein de cette fibrose on retrouve des  
 " travées hépatiques détruites, quelques néo-canalicules biliaires  
 " et un infiltrat inflammatoire très modéré. Les lobules hépatiques  
 " eux-mêmes sont extrêmement dissociés et présentent des lésions  
 " de dégénérescence stéatosique et de glycogénolyse diffuse  
 " importante."



OBSERVATION N°8

Madame M. Marie-Louise, employée à l'Inspection du travail, consulte son médecin le 9 juillet 1965 pour un ictère fébrile (39°) auquel s'associent des troubles digestifs, un syndrome méningé avec céphalées intenses, une oligurie et des épistaxis répétées. La fièvre, à 39-40°, avait débuté deux jours plus tôt. Le diagnostic de leptospirose est évoqué. Un traitement antibiotique entrepris amène la rémission thermique : 37°2 le 10. Malgré la reprise de la diurèse, le 13, il apparaît une hyperazotémie importante : 4,70 g le 13 et 5 g le 15.

La malade est alors adressée dans le service (16 juillet). On apprend qu'elle a été victime d'un accident de voiture le 23 juin, qui a entraîné une chute dans un fossé, un séjour dans l'eau sale avec morsure par un rat. Il n'a pas été signalé de choc traumatique.

A l'examen d'entrée : l'ictère est généralisé, cutanéomuqueux, jaune intense. Il n'y a ni fièvre, ni syndrome hémorragique, ni syndrome méningé. L'abdomen est souple, sans hépatomégalie ni splénomégalie. Le bilan montre une acidose métabolique importante (Ra : 6 mEq et pH = 7,28), une hyperkaliémie (6,9 mEq) et une urée sanguine à 5,30 g.

Une dialyse péritonéale est posée



La NFS montre :

Hématies 3 260 000

Leycocytes 10 200      Neutrophiles 80 %

La vitesse de sédimentation est de 104-133.

Les jours suivants, l'état clinique est satisfaisant, sans fièvre, mais la diurèse est faible : 300-400 ml. Après 36 heures de dialyse l'urée est descendue à 2,70 g, l'acidose et l'hyperkaliémie sont corrigées, l'ictère est en régression

Le 20 juillet, une deuxième dialyse est décidée.

Le bilan hématologique révèle une hyperfibrinémie, une thrombopénie et une hypocoagulabilité.

Le 22, la diurèse est de 1 400 ml. Le sérodiagnostic est très positif.

Les jours suivants l'état général est satisfaisant malgré un amaigrissement important, de l'anémie et un subictère. L'azotémie décroît lentement (0,90 g le 5 août). Un second sérodiagnostic est positif à 1/10 000 à l'égard de L. ictéro-hémorragique.

Une ponction-biopsie hépatique est effectuée : elle montre des lésions d'hépatite parenchymateuse avec cholestase intralobulaire très marquée.

La malade sort le 21 août dans un état satisfaisant.



OBSERVATION N°9

Monsieur S. Jean, 49 ans, ouvrier agricole, est admis le 8 juillet 1968 dans le service de médecine de l'Hôpital d'Auxerre pour un syndrome fébrile avec courbatures, précordialgies et arthralgies. Dès son entrée, apparaît un ictère cutanéomuqueux qui devient progressivement de teinte "grenade mure", tandis que la fièvre cède.

Le 17 juillet le taux d'urée est 2,20 g par litre, la diurèse de 600 ml. Le 18 juillet le malade est transféré en réanimation pour une déshydratation globale, hyperazotémie à 4,40 g, tandis que l'urée urinaire reste à 11,5 g/litre pour une diurèse de 2 500 ml. Il apparaît une éruption maculo-papuleuse, pûrigineuse, attribuée à une allergie à la Pénicilline. Le diagnostic de leptospirose est posé, le traitement comprend de la Pénicilline (5 millions U) et de l'Ampicilline (2 g) par jour.

Malgré une réhydratation et une diurèse satisfaisante (3,5 litres), l'hyperazotémie persiste, et la concentration uréique urinaire s'abaisse. Le malade est adressé à l'Hôtel Dieu le 22 juillet pour épuration extra-rénale.

A son entrée, on apprend qu'il travaille dans un élevage de porcs.

L'urée est à 3,90 g, il existe une acidose métabolique ; le malade est placé sous dialyse péritonéale.



On note à l'examen, un ictère généralisé, cutanéomuqueux flamboyant, une éruption du type urticarien des signes de déshydratation nets, une hépatomégalie douloureuse. La nuque est souple, le malade stuporeux, les selles sont hémorragiques.

La ponction lombaire ramène un liquide xanthochromique comportant 1,8 éléments par mm<sup>3</sup> et une concentration de 1,25 g par litre d'albumine ; la culture est stérile.

L'état est stationnaire jusqu'au 26 juillet, la dialyse est prolongée pendant 4 jours en raison de la lente diminution de l'urée sanguine ; l'état de conscience s'améliore, malgré quelques phases d'agitation. L'ictère commence à décroître le 27 juillet.

Le culot urinaire contient de nombreuses cellules épithéliales, quelques hématies, quelques cylindres, de nombreux polynucléaires altérés et des Serratia.

La dialyse se termine le 28 juillet, le lendemain la diurèse reprend à 1 800 ml et l'état de conscience est satisfaisant.

Le sérodiagnostic montre une ascension des anticorps pour L. ictéro-hémorragique, le taux d'azotémie baisse progressivement. L'infection urinaire est traitée par la Gentalline ; l'évolution est favorable et le malade part le 21 août en convalescence à Evian. Il est revu en consultation le 21 novembre en excellente santé ; il a repris du poids et son taux d'urée est de 0,39 g.



OBSERVATION N° 10

Monsieur S. Félix, 68 ans, retraité, est adressé par son médecin de Moulins, le 29 septembre 1968 pour ictère de type infectieux avec syndrome hémorragique et oligurie.

L'affection avait débuté le 19 septembre par un syndrome fébrile : frissons, température 39°-40°, associé à des myalgies, arthralgies, céphalées et une raideur de la nuque. Monsieur S. ne voit pas de médecin et prend de lui-même des corticoïdes.

Le 23 septembre apparaît un ictère et une oligurie alors que la température s'abaisse. Les premiers examens montrent une hyperleucocytose avec polynucléose, une vitesse de sédimentation élevée (84 - 105 - 112), une azotémie à 0,99 g. Un traitement comportant Ampicilline (1 g), Lespenephryl et vitamines K est prescrit.

Les jours suivants se produisent des hématomèses, la diurèse reprend (2 l par 24 heures) et l'urée sanguine atteint 2,10 puis 2,50 g.

Le 29 des hémorragies abondantes surviennent : épistaxis, hémoptysie, hématurie et melaena. Le malade est transféré à l'Hôtel Dieu.

A son entrée le tableau est dominé par l'importance du syndrome hémorragique avec anémie et chute tensionnelle (maxima à 5) :



des transfusions abondantes sont nécessaires. Il existe de très importants troubles de la conscience. Aucun trouble de la coagulation n'est mis en évidence par le bilan d'hématose. Les radios digestives faites en urgence, dans de mauvaises conditions, ne mettent pas en évidence d'ulcère ni de varices oesophagiennes. L'urée est à 2,40 g mais la diurèse satisfaisante.

L'ictère est très intense, la bilirubinémie s'élève à 430 mg. Il existe une hépatomégalie débordant largement de trois travers de doigt le gril costal. Il n'y a pas de signes méningés.

Le lendemain la tension artérielle est stable, l'ictère flamboyant. Le syndrome hémorragique persiste avec hématémèses, melaena, épistaxis et deux collapsus rendent nécessaires de nouvelles transfusions.

On apprend que trois semaines plus tôt, le malade a pêché dans une rivière infestée de rats et s'est blessé.

Le 1er octobre, les hémorragies ont cessé. Le bilan d'hémostase est à peu près normal. La diurèse de 2 100 l avec une urée urinaire à 16 g par litre laisse espérer une récupération rénale spontanée malgré l'ascension de l'azotémie à 2,90 g, expliquée notamment par l'importance de la résorption sanguine. Les urines contiennent des sels et des pigments biliaires.



L'état de conscience s'améliore, l'évolution est favorable : l'ictère et l'hépatomégalie regressent, l'urée diminue (0,70 g le 13 octobre).

Le 14 octobre apparaît une recrudescence fébrile à 39°2, des hémocultures identifient un staphylocoque doré. Un traitement par Ampicilline (2 g par jour) se révèle rapidement efficace. Le troisième sérodiagnostic est positif pour *L. ictéro-hémorragiae* à un taux de 1/800.

Le malade sort sur sa demande le 21 octobre.



OBSERVATION N° 11

M. Ch. Emile, âgé de 54 ans, jardinier, est hospitalisé le 30 octobre 1969 dans le service du Pr Dérot pour un état fébrile remontant à 8 jours, compliqué d'un ictère apparu secondairement (3 jours avant l'entrée), puis d'une anurie avec azotémie à 3,1 g.

On ne retient chez ce patient aucun antécédent éthylique... ni rien qui puisse faire évoquer une lithiase de la voie biliaire principale.

Tout a donc débuté le 23 octobre par un grand syndrome infectieux avec fièvre à 40°, frissons, myalgies très intenses frappant les membres inférieurs et les lombes. Le lendemain, apparaissent des nausées, des vomissements accompagnés de céphalées très vives tandis que les myalgies persistent. Quatre jours après le début, un ictère est noté en même temps que les urines deviennent foncées. Cet ictère s'accroît rapidement, tandis que se produisent des épistaxis répétées, des hématuries, des gingivorragies et que l'on remarque des hémorragies sous-conjonctivales. Enfin, six jours après le début, alors que la fièvre est tombée, la diurèse se tarit totalement tandis que l'ictère est devenu flamboyant ; devant l'association fièvre, ictère, anurie, deux diagnostics peuvent se discuter :

- une angiocholite urémigène ou une septicémie à bacille gram négatif, mais il n'y a aucun antécédent biliaire, les hémocultures sont négatives ; il n'y a pas d'hémolyse.



- une leptospirose ictéro-hémorragique.

Il y a des arguments majeurs en faveur de cette étiologie : le métier de jardinier (avec le risque d'exposition aux murides), la chronologie des événements : syndrome septicémique, syndrome méningé, ictère, anurie.

Il existe en effet une méningite avec signes cliniques (raidement de la nuque, myalgies intenses) et biologiques (albumine à 0,80 g/l, 80 éléments/mm<sup>3</sup> : polynucléophiles et lymphocytes). Il n'y a toutefois pas de leptospires à l'examen direct du LCR.

La chute de la température, survenue lorsque sont apparus l'ictère et l'anurie, est très évocatrice.

Cet ictère est flamboyant avec une vasodilatation cutanée très marquée. Le foie est légèrement augmenté de volume. Le bilan hépatique est peu perturbé en dehors d'une hyperbilirubinémie totale à 200/100 libre. Les transaminases sont peu élevées ; le bilan d'hémostase est peu modifié en dehors d'une thrombopénie à 55 000/mm<sup>3</sup>. Le complexe prothombique est peu altéré et ces anomalies légères n'expliquent pas les hémorragies.

L'évolution va être malheureusement rapidement fatale : en effet, un coma s'installe, vraisemblablement en rapport avec une méningo-encéphalite due au syndrome toxi-infectieux. Des crises convulsives, un rythme de Cheyne-Stockes, des pauses respiratoires et des collapsus répétés d'origine centrale se précipitent. La diurèse



n'a pas repris au bout de 6 jours après 3 séances d'épuration extra-rénale par l'hémodialyse et la dialyse péritonéale : le catabolisme azoté est en effet si intense qu'on est obligé d'associer ces deux techniques d'épuration extra-rénale.

L'ictère fonce de plus en plus. Le décès survient dans un tableau de choc et de crises convulsives, malgré une assistance respiratoire par appareil d'Angström.

Le diagnostic de leptospirose sera confirmé ultérieurement par le séro-diagnostic positif à *Leptospire* ictéro-hémorragique. Les cultures de leptospires seront positives à la fois dans les urines et dans le LCR, et ceci malgré les doses massives de Pénicilline administrées dès le début de la maladie. De même, les inoculations au cobaye seront positives : séro-groupe identifié *L. ictérohémorragiae*.

L'autopsie est pratiquée. Les principales constatations macroscopiques sont les suivantes : "1° un ictère cutanéomuqueux généralisé ; 2° un gros foie homogène et globuleux, verdâtre ; 3° des signes hémorragiques comportant surtout des suffusions sanguines de séreuse et de muqueuse et un hématome pariétal ; 4° les reins ont l'aspect de gros reins ictériques avec corticale épaisse ; 5° les voies biliaires et les voies excréto-urinaires sont strictement normales ; pas de foyers suppurés. Sur les prélèvements histologiques systématiques, les lésions rénales sont celles d'une néphropathie aiguë



tubulo-interstitielle avec témoins nets de régénération tubulaire et présence dans les tubes excréteurs de nombreux cylindres chromo-protéiques et bilieux. Les lésions hépatiques sont modérées comme il est habituel, réalisant l'aspect d'une cholostase intralobulaire avec steatose et lésions hépatocytaires dégénératives discrètes. Les autres modifications sont insignifiantes hormis les témoins d'une splénite aigüe. Le syndrome hémorragique est représenté par des suffusions sanguines sous pleurales et pariétales". (Dr Camilleri).



ANALYSE CLINIQUE

---



## I - EPIDEMIOLOGIE

### A) Sexe

Sur nos onze cas, une nette prédominance masculine apparaît puisque nous avons dénombré neuf hommes et deux femmes.

### B) Age

L'âge de nos malades varie de 26 à 68 ans, avec une moyenne d'âge de 54 ans, dix de nos malades ayant dépassé la quarantaine et sept la cinquantaine.

C) La répartition saisonnière laisse apparaître un maximum de fréquence en juillet-août et octobre.

### D) Le terrain

Des antécédents d'éthylisme sont retrouvés quatre fois et ils correspondent à trois de nos quatre cas mortels. Parmi les autres antécédents, on a pu noter : dysenterie et paludisme, infarctus du myocarde ancien (avec signe électrique) et diabète.

### E) Le germe

Dans un seul cas le germe a pu être cultivé à partir du liquide céphalo-rachidien. La négativité des hémocultures s'explique



par le passage tardif dans notre service. Le diagnostic a donc été effectué par le sérodiagnostic ayant montré un taux élevé accroissant d'anticorps spécifique dans dix cas. Pour la première observation, aucun prélèvement n'a pu être effectué, le diagnostic est établi par présomption d'après le tableau clinique et la notion de profession exposée. Dans tous les autres cas, le sérodiagnostic a été positif neuf fois pour Leptospire ictéro-hémorragique et une fois pour Leptospire Canicola.

#### D) Le mode de contagé

Dans quatre cas, on retrouve une profession exposée telle que égoutier, chiffonnier, porcher ; dans trois cas baignade et pêche sont à l'origine de la contamination. Dans un cas, la notion de morsure de rat est établie.

#### E) Les modalités évolutives

Quatre cas ont été mortels, dont un chez une femme. Un cas s'est révélé bénin au point de vue rénal, il s'agissait d'un sujet jeune (26 ans), tous les autres ont été des affections graves. Enfin, tous les cas comportent une atteinte hépatique avec ictère.



## II - SEMEIOLOGIE

### 1 - Le début

Il est typique : frissons, ascension thermique brutale dans huit cas, mais peut être trompeur (forme purement digestive comprenant nausées, vomissements, sensibilité abdominale diffuse et météorisme dans un cas).

Cette période pré-ictérique dure en moyenne quatre jours. Elle nous a semblé plus courte : 3 jours dans les cas mortels.

### 2 - Le syndrome infectieux

- La fièvre est constante. Il s'agit d'une fièvre en plateau à 39°-40°, elle persiste deux-trois jours, écourtée sans doute par le traitement antibiotique. La défervescence survient habituellement avec l'apparition de l'ictère, ce qui est particulièrement net dans les observations 7, 9 et 10. Dans un cas, observation 6, au vingt-deuxième jour on retrouve la classique recrudescence thermique, sous traitement.

- Les manifestations algiques sont quasi-constantes consistant en myalgies des membres inférieurs, lombalgies, retrouvées dans



| OBSERV. | CONTAGE           | DUREE INCUBATION | DELAI D'APPARITION<br>DE L'ICTERE<br>// aux premiers risques | EVOLUTION        |
|---------|-------------------|------------------|--------------------------------------------------------------|------------------|
| 1       | Professionnel     | 39 jours ?       | 5 jours                                                      | Décès (6e jour)  |
| 2       | non retrouvé      | ?                | 3 jours                                                      | favorable        |
| 3       | Bain de rivière   | 17 jours         | 3 jours                                                      | favorable        |
| 4       | Mode de vie       | ?                | 8 jours                                                      | favorable        |
| 5       | Professionnel     | ?                | 1 jour                                                       | décès (34e jour) |
| 6       | Pêche             | 15 jours         | 2 jours                                                      | favorable        |
| 7       | Professionnel     | 1 jour ?         | 5 jours                                                      | décès (10e jour) |
| 8       | Accidentel        | 16 jours         | 2 jours                                                      | favorable        |
| 9       | Professionnel     | ?                | 5 jours                                                      | favorable        |
| 10      | Pêche             | 10 jours         | 4 jours                                                      | favorable        |
| 11      | ?<br>eau de puits | ?                | 4 jours                                                      | décès (13e jour) |

Tableau n° 1



dix cas, et en arthralgies notées dans cinq. Les céphalées, mentionnées dans sept observations sont à intégrer dans le syndrome méningé.

- Une asthénie intense est relevée cinq fois.

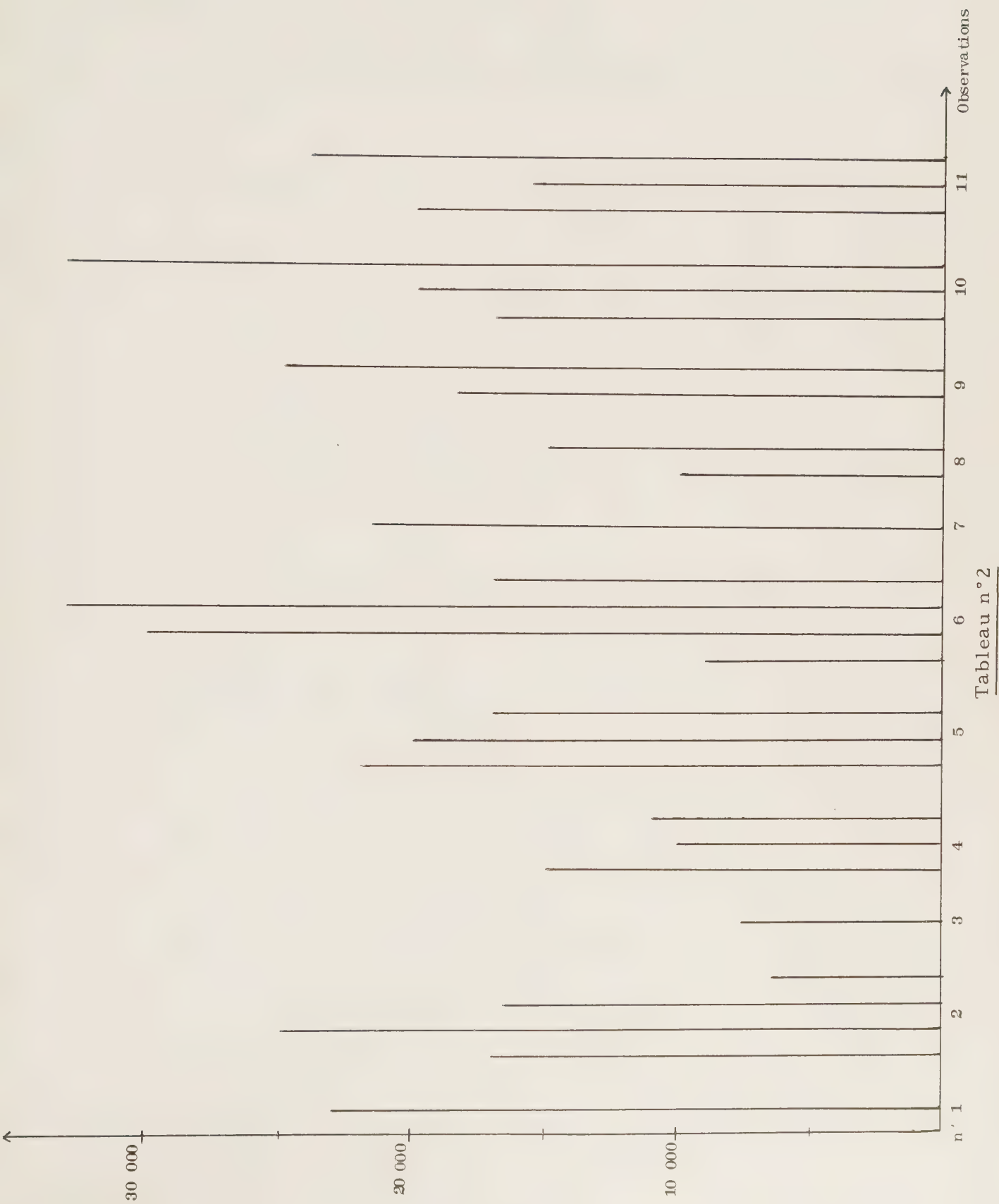
- L'hémogramme révèle, souvent précocement avant même toute insuffisance rénale marquée, une anémie, fréquente mais modérée, trois millions-trois millions cinq. L'hyperleucocytose est quasi constante, neuf cas sur dix, avec des chiffres de 15 000 à 20 000, accompagnée d'une polynucléose neutrophile de 82 % en moyenne.

- La vitesse de sédimentation, lorsqu'elle a été mesurée, montre une accélération, en rapport avec la fièvre et atteint 100-120 mm à la première heure dans quatre cas

### 3 - Le syndrome ictérique

- L'ictère est constant dans toutes nos observations. Il apparaît quelques jours après la fièvre, en moyenne au quatrième jour, mais peut être plus tardif : huitième jour dans un seul cas. D'abord conjonctival, il se généralise rapidement et atteint son maximum en 24 à 48 heures. Il revêt presque constamment une teinte orangée, flamboyante. Il s'accompagne d'urines foncées et rarement de selles décolorées. Il disparaît lentement en quinze jours à un mois,







avec une moyenne de vingt-cinq jours pour les cas non mortels. Sa décroissance est notée après dix jours à deux semaines d'évolution dans six cas.

- Une hépatomégalie est relevée dans neuf cas sur onze (dans l'un de ceux-ci, elle est antérieure à la maladie). Elle est nette avec un débord hépatique d'un à trois travers de doigt, et l'organe est habituellement douloureux au palper. La rate n'a jamais été palpée.

Epreuves fonctionnelle hépatiques :

- La bilirubine est élevée, les chiffres maximaux relevés dans neuf observations vont de 115 à 430 mg par litre, avec une moyenne de 260 mg (voir tableau n°3).

- Le cholestérol est normal ou un peu augmenté (supérieur à 3 g dans trois cas) ; le rapport d'estérification n'a pas été précisé.

- Les réactions de floculation sont faiblement positives dans cinq cas, et de façon transitoire (tableau n°4).

- Les transaminases SGOT-SGPT, dosées dix fois, sont normales dans quatre cas, et élevées six fois.

- Le taux de prothrombine, dosé dix fois, est normal dans un cas un peu abaissé dans huit cas et très abaissé dans un cas grave (34 %).

- Les phosphatases alcalines, dosées dans quatre cas, sont normales ou à peine modifiées.



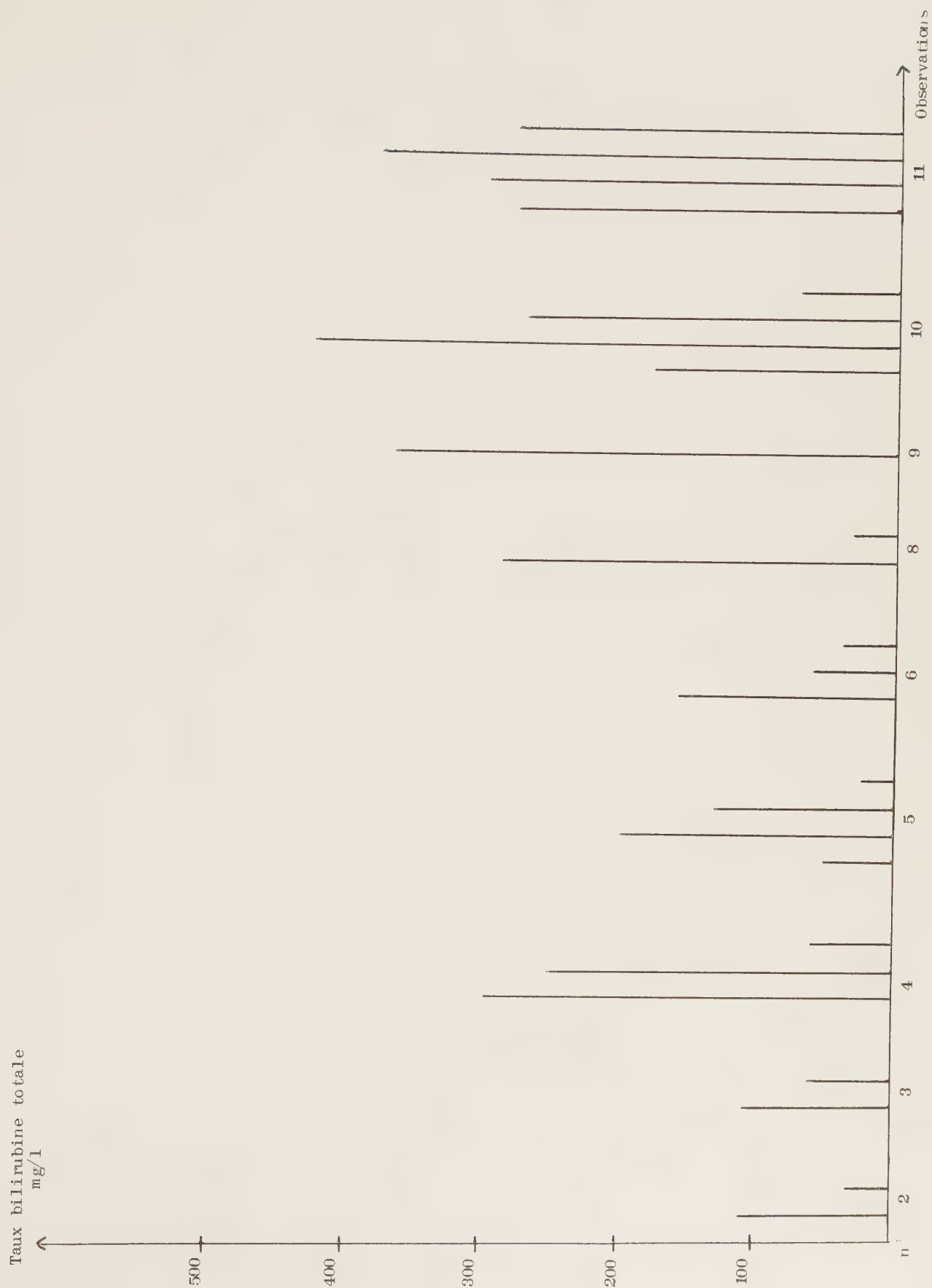


Tableau n° 3



# TESTS DE FLOCCULATION HEPATIQUES

| OBSERVATIONS         | THYMOL                  | KUNKEL   | KUNKEL Zn | CETAVLON   | GROS       | Jour de maladie      |
|----------------------|-------------------------|----------|-----------|------------|------------|----------------------|
| n° 2                 | 18 U Vernes<br>16<br>23 | 20       |           |            | 2 ml       | 3e jour<br>7e<br>26e |
| n° 3                 | 5<br>5                  |          |           |            |            | 10e<br>21e           |
| n° 4                 | 13<br>18                |          |           |            | 2,1        | 9e<br>29e            |
| n° 5                 | 6<br>47<br>16           |          |           |            |            | 4e<br>14e<br>25e     |
| n° 6                 | 10                      |          |           |            |            | 26e                  |
| n° 8                 | 20<br>7                 |          | 17<br>11  | 150<br>120 | > 2<br>> 2 | 9e<br>33e            |
| n° 9                 | 11                      | 25       | 20        | 15         | > 2        | 17e                  |
| n° 10                | 18<br>9                 | 20<br>8  | 31<br>35  | 42<br>55   | > 2<br>1,2 | 13e<br>32e           |
| n° 11                | 4<br>16                 | 28<br>44 | 18<br>22  | 54<br>16   | > 2<br>> 2 | 7e<br>11e            |
| RESULTATS<br>NORMAUX | < 15 U Vernes           | < 30     | < 30      | 5 à 10     | > 2 ml     |                      |



#### 4 - Le syndrome méningé

Il nous a semblé inconstant mais il faut remarqué que les malades nous ont été pour la plupart confiés à un stade plutôt avancé, en raison de l'insuffisance rénale.

- Les céphalées sont retrouvées dans sept cas sur dix.
- La raideur de la nuque est nette dans quatre cas seulement ; dans une observation n° 11, elle est associée à un signe de Kernig.
- La ponction lombaire a été faite cinq fois : le liquide est clair, ou légèrement teinté, hypertendu. L'albuminorachie est augmentée de 0,70 à 1,50 g ; la glycorachie est de 1 à 1,60 g et l'hypercytose est faible ou modérée, le nombre des éléments atteint, dans un cas, mortel d'ailleurs, 83 par mm<sup>3</sup>. Enfin dans un cas, le leptospire a été retrouvé dans le liquide après inoculation au cobaye (observation n° 11).

#### 5 - Le syndrome rénal

Ces observations ont été réunies dans un service de réanimation rénale. L'atteinte rénale était donc importante pour toutes, à l'exception d'une pour laquelle l'hospitalisation n'était motivée que par un souci de surveillance.

Sur les dix autres cas on peut distinguer :



| OBSERVATION<br>N° | CHIFFRE INITIAL<br>UREE | CHIFFRE MAXIMUM<br>UREE | OLIGURIE |       | ANURIE |         | E E R          | PRONOSTIC RENAL                                 |                  |
|-------------------|-------------------------|-------------------------|----------|-------|--------|---------|----------------|-------------------------------------------------|------------------|
|                   |                         |                         |          | Durée |        | Durée   |                |                                                 | jours de maladie |
| 1                 | 3,29 g/l                | 4,20                    | -        | -     | ++     | 2 jours | -              | Décédé                                          | 6e jour          |
| 2                 | 2,35                    | 3,15                    | -        | -     | -      | -       | -              | Guérison                                        |                  |
| 3                 | 0,65                    | 0,65                    | -        | -     | -      | -       | -              | Guérison                                        |                  |
| 4                 | 2                       | 3,80                    | -        | -     | -      | -       | -              | Guérison                                        |                  |
| 5                 | 1,45                    | 4,20                    | +        | 11 j  | -      | -       | 2 RA           | Décédée<br>après reprise diurèse<br>au 11e jour | 34e jour         |
| 6                 | 2,30                    | 4,05                    | +        | 10 j  | +      | 1 j     | DP             | Guérison                                        | 14e jour         |
| 7                 | 2,40                    | 4,35                    | +        | 5 j   | -      | -       | 1 DP           | Décédé                                          | 10e jour         |
| 8                 | 2,75                    | 5,50                    | +        | 9 j   | -      | -       | 2 DP           | Guérison                                        | 13e jour         |
| 9                 | 2,20                    | 4,50                    | +        | 10 j  | -      | -       | DP             | Guérison                                        | 9e jour          |
| 10                | 0,88                    | 2,90                    | +        | 8 j   | -      | -       | -              | Guérison                                        | 11e jour         |
| 11                | 1,50                    | 3,50                    | +        | 4 j   | +      | 4 j     | 2 DP<br>+ 1 RA | Décédé                                          | 13e jour         |

Tableau n° 5



- 2 cas de tubulonéphrite aiguë à diurèse conservée (avec hyperazotémie mais conservation d'une diurèse notable avec élimination urinaire supérieure à 15 g/l)
- 5 cas avec oligurie (diurèse inférieure à 500 ml)
- 3 cas avec anurie (diurèse inférieure à 200 ml) en fait assez brève.

- L'hyperazotémie débute de façon précoce : dès le 2<sup>e</sup>-3<sup>e</sup> jour de la maladie dans quatre cas, entre le 5<sup>e</sup> et le 8<sup>e</sup> jour dans sept cas.

Il faut noter que les premiers dosages que nous possédons sont ceux du premier bilan hospitalier, effectué habituellement après plusieurs jours d'évolution, et qu'ils révèlent en conséquence d'emblée une augmentation notable de l'urée sanguine (tableau n°5).

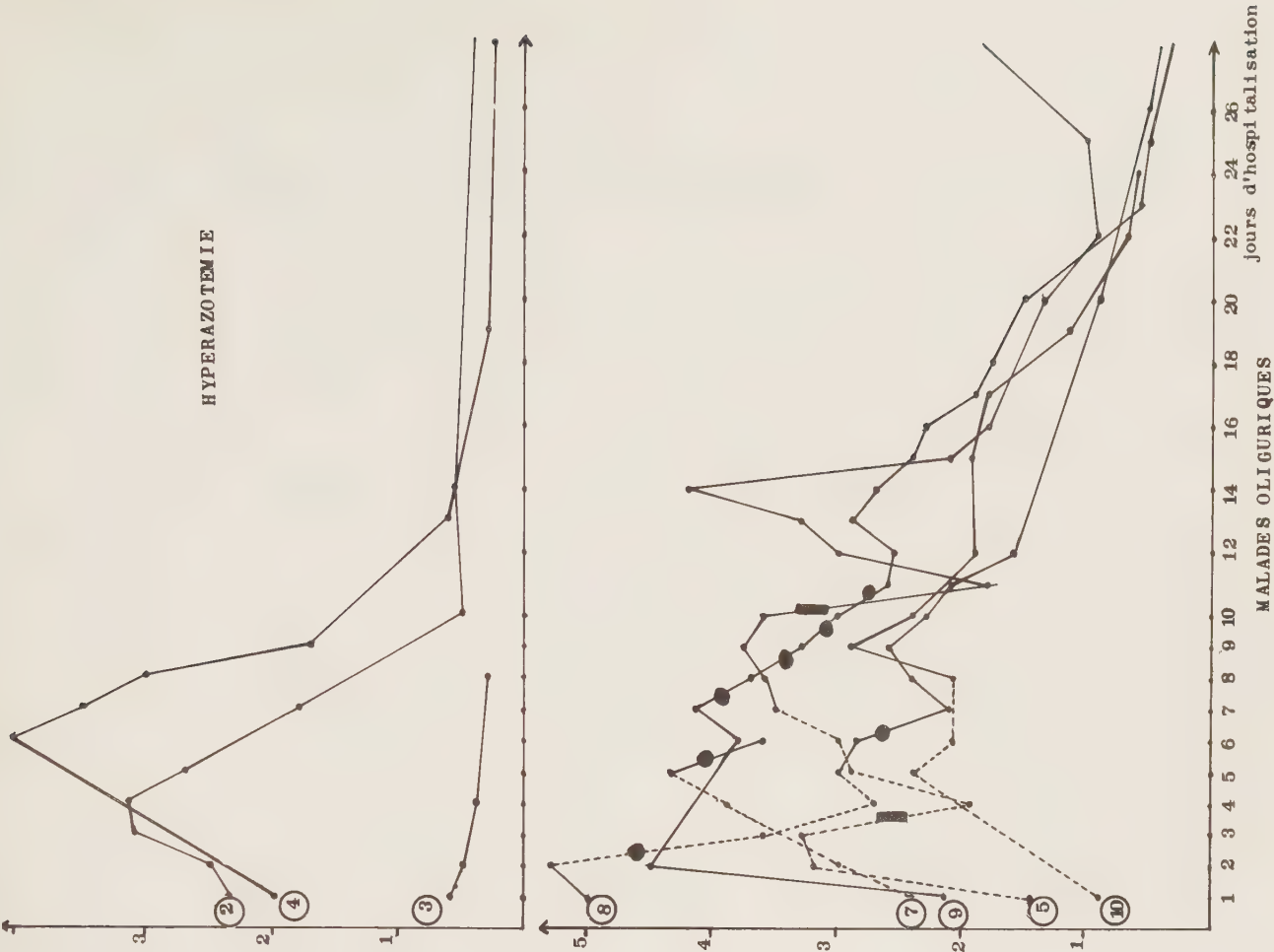
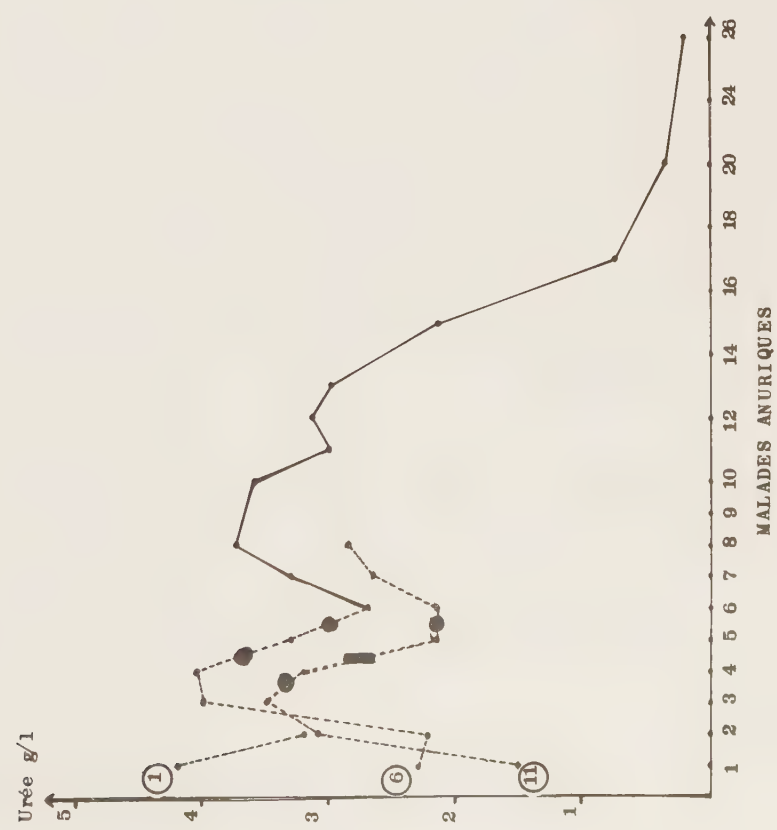
Dans les deux cas de tubulonéphrite aiguë à diurèse conservée, l'azotémie maximale dépasse 3 g par litre au cours de la première ou deuxième semaine. L'évolution est spontanément favorable grâce à une diurèse de 1 litre 500 à 3 litres, avec des éliminations uréiques égales ou supérieures à 20 g par jour pendant l'évolution.

Dans cinq cas (observations 5, 7, 8, 9 et 10) avec oligurie (diurèse de 200 à 500 ml), celle-ci dura de 5 à 11 jours. L'azotémie atteignait des maxima de 4,2 à 4,35 g. Deux malades décédèrent malgré deux séances d'hémodialyse, suivies de reprise de la diurèse



○ n° observation  
 --- Oligo-anurie  
 — Diurèse > 500 ml

■ Hémodialyse  
 ● Dialyse péri tonéale



HYPERAZOTEMIE

Tableau n° 6



pour l'un, et d'une dialyse péritonéale pour l'autre. Dans une observation (n°10) où l'évolution a été spontanément favorable, l'urée avait atteint 2,9 g. Pour les deux autres (observations n°8 et 9), l'azotémie a même été plus élevée, atteignant 5 g, mais les dialyses ont permis une évolution favorable.

Les malades anuriques (diurèse inférieure ou égale à 200 ml) : pour le premier (observation 1), le décès est survenu le deuxième jour d'anurie, avant qu'aucune thérapeutique symptomatique n'ait pu être mise en oeuvre ; le taux d'urée était alors de 3,20 g ; pour le deuxième (observation 6), une séance de dialyse a été rapidement efficace, suivie de diurèse très importante et d'un abaissement progressif de l'azotémie ; pour le troisième (observation 11) deux séances de dialyse péritonéale et une hémodyalyse ont été effectuées conjointement après deux jours d'anurie totale. L'urée n'a pas dépassé 3,5 g. Cependant le décès est survenu dans un tableau de collapsus et d'insuffisance respiratoire (syndrome malin avec méningo-encéphalite).

Les examens de laboratoire :

- La protéinurie n'a été recherchée que cinq fois, mais a été trouvée constamment. Ses taux ont été faibles : 0,20 à 0,90 g/l.



- Le compte d'Addis effectué dans deux cas seulement, montre :  
une hématurie microscopique à 700 par minute et 18 000 par minute,  
une leucocyturie supérieure à 10 000 par minute.
- Les culots urinaires ont été faits pour dix observations ; ils  
révèlent : une hématurie microscopique dans dix cas, la présence  
de polynucléaires en grand nombre dans neuf cas, de cylindres  
dans quatre cas, et sont stériles le plus souvent (sept cas). Dans  
deux observations on retrouve des levures, dans une autre des  
Serratia puis des Proteus.
- L'excrétion uréique urinaire est connue dans huit cas. Les chiffres  
d'élimination uréique pas vingt-quatre heures se répartissent en  
deux groupes : dans le premier (quatre, observations 5, 6, 8, 9)  
ils sont très abissés au cours des deux premières semaines  
d'évolution, avec des taux de 2 à 9 g par vingt-quatre heures, dans  
un second groupe (trois observations : 2, 4, 10), ils sont assez  
élevés, mais initialement la concentration est inférieure à 10 g  
par litre, augmentant toutefois en quelques jours à des taux parfois  
supérieurs à 15 g par litre correspondant à des éliminations quo-  
tidiennes maximales de 42 à 54 g. Le premier groupe correspond  
à des cas où l'insuffisance rénale a été grave. Enfin, dans une  
observation (n° 3), où l'atteinte rénale a été très fruste, l'excrétion



urémique au cours du sixième jour d'évolution s'est élevée à 38 g. A partir du troisième septénaire, les taux se normalisent aux alentours de 15 à 30 g par vingt-quatre heures (observations 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10). Dans un cas, cette stabilisation se fait plus tardivement, au vingt et unième jour. Dans une observation (n°5) où le décès s'est produit après la reprise de la diurèse, celui-ci a été précédé d'un nouvel abaissement de l'excrétion urémique (6,6 g par 24 heures).

On peut en conclure que les taux d'excrétion urémique ont une grande valeur pronostique.

- Le catabolisme azoté au cours de ces leptospiroses peut être considérables ainsi qu'en témoignent les courbes de variation de l'urée sanguine au cours de la maladie (tableau n°6) L'augmentation quotidienne du taux d'azotémie au début de l'infection est presque toujours importante, et sa décroissance progressive favorablement influencée dans les cas graves, par les séances d'épuration extrarénale qu'il est souvent nécessaire de répéter. Ce catabolisme azoté est en rapport avec l'état infectieux d'abord et le syndrome hémorragique. Il est maximum lorsqu'existent des hémorragies digestives.



- Les clearances de l'urée ont pu être calculées après reprise de la diurèse (supérieure à 1500 ml), dans huit cas. Les valeurs successives sont reportées sur le tableau 7 qui met en évidence la très grande lenteur de la normalisation des fonctions rénales au cours de la convalescence. On remarque dans l'observation n°3, la conservation de la fonction rénale avec une clearance strictement normale, cette observation étant la seule de nos onze cas ne comportant pas d'atteinte rénale organique.

## 5 - Syndrome hémorragique

Cliniquement, la tendance hémorragique est en général peu marquée. Cependant, nous retrouvons :

- des épistaxis abondantes dans six cas
- des gingivorragies, une fois
- des ecchymoses dans un cas, avec tendance extensive
- des hématuries dans deux cas
- des hématomèses dans trois cas
- un melaena dans deux cas, l'un abondant l'autre discret
- une rectorragie dans un cas
- une hémoptysie dans un cas



EVOLUTION DE LA CLEARANCE DE L'UREE AU COURS DE SEPT LEPTOSPIROSES

| DATE  | 6 e j | 9 e | 11 e | 12 e | 13 e | 15 e | 16 e | 17 e | 18 e | 19 e | 20 e | 21 e | 22 e | 23 e | 24 e | 25 e | 26 e | 27 e | 29 e | 32 e | 36 e | 43 e |
|-------|-------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| OBS 2 | 5,8   | 20  |      | 32   |      | 27   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| 3     | 75    |     |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| 4     |       |     |      |      |      | 17   | 11   |      |      |      | 25   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| 5     |       |     | 2,9  |      | 4,6  |      |      | 5,6  |      |      |      |      |      |      | 20   |      |      |      | 12   |      | †    |      |
| 6     |       |     |      |      |      |      |      |      |      | 8,7  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| 8     |       |     |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| 9     |       | 7,5 |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 3,6  |      | 9    |      |      | 12   |      | 17   | 28   | 9,5  |      |
| 10    |       |     |      | 10   | 15   | 11   |      |      | 9    |      | 15   |      | 19   |      |      | 22   |      | 17   |      |      | 28   | 28   |

Tableau n°7



Chez un seul malade, le syndrome hémorragique a été très marqué et a nécessité plusieurs transfusions. Il s'agit de l'observation n° 10, où en même temps que l'ictère sont apparues des hémorragies digestives, abondantes et répétées. Le tableau comportait aussi : épistaxis, hémoptysies et hématurie. Les radios digestives n'ont pas mis en évidence d'image suspecte d'une lésion organique.

Les signes biologiques :

- Le taux de prothrombine, recherché dix fois, est à 85 % dans un cas, abaissé dans sept cas (72 à 41 %) et très bas (34 et 40 %) dans deux cas.
- Des bilans de l'hémostase complets ont été faits dans sept cas. Dans cinq cas ils sont normaux et dans deux ils objectivent une hypocoagulabilité (observations 5 et 10).
- L'anémie est nette dans sept cas (2 millions 6 à 4 millions 3), discrète dans deux cas et absente dans deux cas (4 millions 6 et 4 millions 9).
- Le chiffre des plaquettes, lorsqu'il est recherché, est toujours abaissé, pour huit observations, il varie de 17 500 à 340 000, avec une moyenne de 152 500 thrombocytes.



# EXAMENS DE L'HEMOSTASE

| OBSERV. | DATE   | PLAQUETTES | RETRACTION<br>DU CAILLOT | LYSE DU<br>CAILLOT | COMPLEXE<br>PROTH. | PROTHROM-<br>BINE | PROCONV<br>VII + X | PROACCEL.<br>V | PROTHROM.<br>RESID. | TEMPS DE HOWELL<br>T M |
|---------|--------|------------|--------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|--------------------|----------------|---------------------|------------------------|
| 1       | 6 e j  | 17 500     | légèrement ↗             | nulle              | 70 %               | 95 %              | 100 %              | 80 %           | 50 %                | 1'30 1'45              |
| 2       | 6 e j  | 260 000    |                          | nulle              | 85 %               | 100 %             | 100 %              | 85 %           | 10 %                | 1'30 1'30              |
| 3       | 8 e j  | 250 000    | normale                  |                    | 50 %               | 85 %              | 70 %               | 60 %           |                     | 1'30 1'45              |
| 5       | 11 e j | 77 000     |                          | nulle              | 72 %               | 100 %             | 100 %              | 100 %          | 50 %                | 1'30 1'30              |
| 6       | 12 e j | 180 000    | normale                  | nulle              | 57 %               |                   |                    |                |                     |                        |
| 8       | 13 e j | 340 000    | normale                  |                    | 60 %               | 70 %              | 65 %               | 80 %           | 40 %                |                        |
| 10      | 12 e j | 50 000     | assez bonne              |                    | 60 %               |                   |                    |                |                     |                        |
| -       | 14 e j |            | légère                   |                    | 85 %               |                   |                    |                |                     |                        |
| 11      | 7 e j  | 44 000     | très légère              |                    |                    |                   |                    |                |                     |                        |
| -       | 8 e j  | 55 000     | assez bonne              |                    |                    | 100 %             | 100 %              | 100 %          |                     |                        |
| -       | 9 e j  | 55 000     | très bonne               |                    | 70 %               |                   |                    |                |                     |                        |
| -       | 12 e j | 50 000     | très bonne               |                    |                    | 100 %             | 100 %              | 80 %           |                     |                        |

Tableau n° 8



## 6 - Autres signes

### a) Neurologiques

- L'état de conscience est altéré dans six cas, réalisant une simple obnubilation ou un état stuporeux dans trois cas, et évoluant dans les trois autres cas vers un coma irréversible.
- Des crises convulsives apparaissent dans trois observations (n°5, 7 et 11) qui ont toutes un mauvais pronostic. Dans un cas il s'agissait de crise isolée, dans les deux autres de crises répétées.
- Dans deux observations il est apparu agitation et délire,
- Dans une observation (n°7) avait été notée une parésie des membres inférieurs associée à une hypotonie, ayant disparu en trois jours.

### b) Pulmonaires

Dans l'observation n°4 les premiers signes sont pulmonaires avec toux, expectoration et point de côté à droite. Ces signes s'accompagnent cependant d'arthralgies et de nuque douloureuse. La radio pulmonaire montre une trame bronchique accentuée, l'auscultation révèle des râles, et l'examen bactériologique identifie des cocci Gram + dans l'expectoration. L'évolution est bonne.

Dans une observation où le syndrome hémorragique est très important, apparaît une hémoptysie.



c) Hypotension

Dans toutes les observations, sauf une où les chiffres se maintiennent à 15-8 mm de Hg, la pression artérielle est abaissée au début de l'évolution, avec des maxima de 10-11 ; dans un cas elle est pincée (13-10), dans une observation (n°9) on observe deux chutes de la tension avec une maxima à neuf ; dans une observation il y a deux collapsus avec tension imprenable, ceux-ci correspondent à des hémorragies multiples et importantes (observation 10) ; enfin dans deux observations (1 et 11), le collapsus est terminal ou devient irréversible.

d) Manifestations cardiaques

Nous relevons parmi celles-ci :

## - Troubles du rythme :

tachyarythmie une fois (terminale)

tachycardie deux fois (à 130 : mortelle ; à 100 de bonne évolution)

- Bloc de branche droit complet (d'évolution fatale) une fois

- Bloc de branche gauche incomplet : une fois  
(le malade guérit)

Donc mauvais pronostic de l'atteinte cardiaque.

e) Manifestations cutanées

En dehors de l'herpès noté dans deux observations, il est signalé dans deux cas une éruption, l'une périombilicale (sans



autre précision) et l'autre de type urticarien prédominant aux membres. Pour les deux un mécanisme allergique peut être invoqué (traitement par la Pénicilline).

### III - ANALYSE BACTERIOLOGIQUE ET SEROLOGIQUE

Pour dix des observations, le diagnostic a pu être étayé par des résultats d'examens sérologiques.

Ces examens, qui ont pu être répétés dans la plupart des cas, ont été faits au laboratoire de l'Institut Pasteur de Paris.

Le principe du séro-diagnostic de Martin et Pettit repose sur la réaction d'agglutination-lyse obtenue par addition au sérum du malade (qui contient des agglutinines) d'une culture de leptospire de souche déterminée. Les anticorps anti-leptospires apparaissent dans le sang du malade entre le 8e et le 10e jour de la maladie, et les taux sont progressivement croissants. La réaction est spécifique à l'égard d'un type de leptospire lorsque les taux sont positifs et en augmentation (ce qui élimine les coagglutinines) à des examens répétés à une semaine d'intervalle.



La présence d'agglutinines sériques a pu être objectivée dès le 8e jour d'évolution dans les observations 2 et 11. Pour cette dernière de nouveaux sérodiagnostics n'ont pu être faits, par suite du décès. Les agglutinines ont été retrouvées dans six cas entre le 10e et le 15e jour. Dans un cas le résultat était douteux au 10e jour (observation n°7). Dans un autre cas, le premier sérodiagnostic n'a été pratiqué que le 20e jour et le taux des agglutinines est élevé (observation n°4). Les taux significatifs et spécifiques à l'égard du *Leptospire* Ictero-hémorragique (1/5000 - 1/10 000) ne sont obtenus qu'aux environs du 20e jour de la maladie (observations 2, 3, 4, 5, 8 et 9). Dans un cas qui cliniquement ne différait pas des autres, le leptospire identifié sérologiquement a été *L. canicola* (observation 6). Les taux d'agglutinines sont encore élevés après un mois d'évolution (1/10 000 pour les observations 2 et 8 ; 1/5 000 pour l'observation n°4) ; 1/8 000 pour l'observation 9 et 1/500 pour l'observation n°6).

La leptospirurie recherchée dans un cas était négative au 20e jour de la maladie.

Par contre, pour la dernière observation, on a pu inoculer du liquide céphalo-rachidien à deux cobayes. Voici le compte-rendu de l'examen : le premier cobaye, normal, est sacrifié après trois semaines pour étude des reins. Le second meurt le 10e jour



avec des lésions ictériques et hémorragiques, on effectue un passage des urines à un deuxième cobaye qui meurt le 17<sup>e</sup> jour avec les mêmes lésions ; ses urines sont injectées à un troisième cobaye adressé à l'Institut Pasteur où il meurt le 7<sup>e</sup> jour avec des lésions ictériques et hémorragiques caractéristiques de leptospirose ; on retrouve la présence de leptospires vivants dans le foie, les reins, à l'examen direct au fond noir.

#### IV - ANALYSE DES RESULTATS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

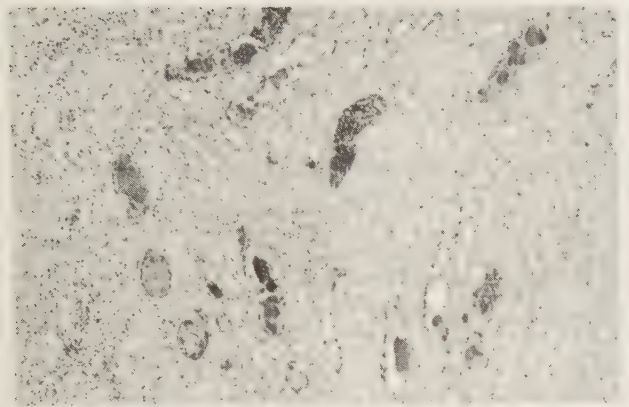
Nous possédons le résultat de deux autopsies (observations 1 et 11) et de trois ponctions-biopsies, dont une sur une malade guérie.

Foie : les lésions les plus fréquemment notées sont :

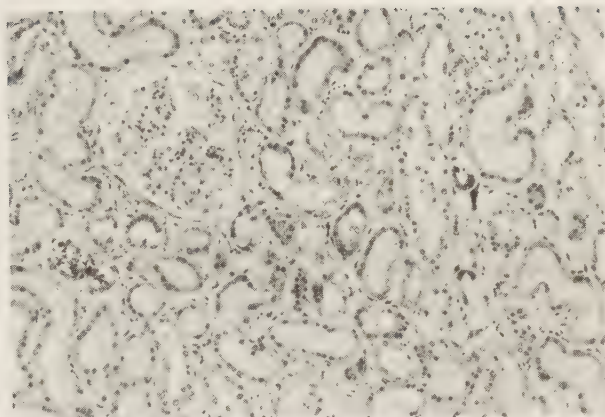
1. Une désorganisation des travées : 5 fois
2. Des altérations des hépatocytes : irrégularités nucléiques (2 fois), vacuolisation (3 fois), dégénérescence stéatosique (2 fois), dégranulation (1 fois).
3. Une cholostase avec surcharge en pigments (4 fois).
4. Une hyperplasie des cellules de Kupfer.

La topographie des lésions est centrolobulaire.

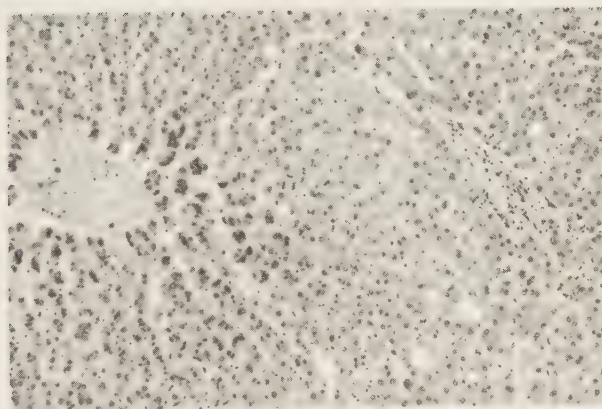




Prélèvement histologique de rein  
Néphropathie aigüe tubulo-interstitielle



Détail : tubes contournés dilatés  
encombrés de cylindres, bordés de  
cellules aplaties ; oedème interstitiel  
glomerule congestif



Prélèvement histologique de foie  
Cholostase péri-sus-hépatique  
Ilots de dégénérescence acidophile



Reins : les lésions sont dominées par :

1. Une néphrite interstitielle avec hyperplasie, infiltrats et oedème (dans trois observations sur quatre).

2. Une atteinte tubulaire : présence de pigments biliaires (deux fois), d'hématies (deux fois), de cylindres (deux fois) dans la lumière des tubes, oblitérant plus ou moins celle-ci.

3. De rares atteintes glomérulaires : légère ischémie dans un cas, glomérules congestifs et discrètement hypercellulaires dans un autre.

## V - MODALITES DU DECES

Notre série comporte quatre décès sur onze malades :

- Dans un cas, la mort survient dans un tableau de cachexie profonde secondaire à l'insuffisance rénale aiguë, et une diarrhée profuse associée à des vomissements massifs (observation 5), alors que la malade était guérie de son anurie mais elle présentait en outre une cirrhose du foie.

- Dans deux cas il s'agit d'un collapsus cardio-vasculaire irréversible chez des malades comateux et anuriques (observations 1 et 11).



- Dans un cas, de défaillance respiratoire au décours d'une crise convulsive, toujours en coma (observation 7).

Les facteurs les plus défavorables semblent être :  
le coma, les crises convulsives, l'anurie, l'atteinte cardiovasculaire (troubles du rythme et collapsus) et respiratoire, et les antécédents d'éthylisme.

## VI - PRONOSTIC LOINTAIN

Parmi les malades guéris, malgré notre désir, un seul (observation n°2) a été revu en consultation quelques mois après sa sortie. Les examens complémentaires étaient alors strictement normaux.

Pour un autre, suivi en convalescence à Evian, la récupération fonctionnelle a été parfaite (observation n°4).

Enfin une malade avait subi des ponctions biopsies hépatiques en raison de l'importance des signes d'insuffisance hépatique. Les résultats ne font état que d'altérations réversibles.

Il semble donc que passé le cap aigu, il ne persiste aucune séquelle des atteintes parenchymateuses, c'est ce qu'avait confirmé Simpson dans son étude en 1967.



## VII - THERAPEUTIQUE

1) Tous les malades hospitalisés ont reçu une antibiothérapie comportant de la Pénicilline :

- A des doses quotidiennes variant de 2 à 5 millions d'unités, pour les dernières observations.
- Instituée entre le 1er et le 10e jour de la maladie, soit en moyenne dès le 4e jour
- Associée dans six cas à de la Tifomycine ou du Thiophénicol (2 g), et dans un cas à une cycline.
- Relayée dans deux cas par Ampicilline (2 g) ou Céphalotine (4 g).

Deux malades avaient reçu des corticoïdes, l'un par voie orale sans contrôle médical, il s agit d'un malade ayant eu un syndrome hémorragique, et l'autre sous forme injectable pour lutter contre le collapsus

2) Tous les malades ont fait l'objet de mesures hygiéno-diététiques : régime restrictif en protides, eau et sel, dit glucido-lipidique, habituel au traitement des insuffisances rénales aiguës ; plusieurs de réanimation hydro-électrolytique et six d'épuration extra-rénale, sous forme de dialyse péritonéale (5 cas) ou d'hémodialyse (deux cas). Deux malades ont été mis sous assistance respiratoire.



Les techniques de réanimation tiennent donc une part importante dans le succès de la thérapeutique.

---



## DISCUSSION

---



## I - CLINIQUE

Cette petite série de cas de leptospiroses avec atteinte rénale marquée est conforme dans ses caractères cliniques et son évolution aux descriptions classiques.

Nous prendrons pour référence les descriptions de Hamburger (1966) et l'étude effectuée récemment à La Réunion par Gauthier et ses collaborateurs sur 70 cas de leptospiroses.

La très nette prédominance masculine des sujets atteints est celle habituellement signalée sans qu'aucune explication précise n'ait pu en être donnée. La répartition saisonnière est aussi identique à celle observée couramment sous nos climats.

Compte tenu du recrutement particulier du service la proportion de forme grave est élevée, mais semblable à celle retrouvée par Gauthier dans des conditions assez similaires. Pour les mêmes raisons, le pourcentage de formes mortelles est élevé, supérieur à 30 %.

Les formes cliniques présentées par nos malades se rattachent à la forme classique de leptospirose ictéro-hémorragique. Cependant il faut noter deux légères différences : nous n'avons noté aucun cas anictérique alors que ces formes représentent 4 à 5 %



des leptospiroses, et d'autre part un de nos malades a présenté une leptospirose grave avec anurie et le germe identifié a été *L. canicola* qui provoque généralement une leptospirose mineure.

Dans le schéma clinique, le syndrome ictérique réunit les signes classiques : coloration, hépatomégalie, bilinubinémie élevée, augmentation des transaminases sériques. Nous avons aussi noté la brièveté de la période pré-ictérique, déjà connue, et avons été frappé par la lenteur de la régression de l'ictère. L'atteinte rénale se manifeste dès les premiers jours, par une oligurie et une élévation de l'azotémie, avec protéinurie. Au cours de l'évolution cette atteinte s'aggrave, pouvant aboutir à l'anurie. Pour Hamburger, l'abaissement de la concentration uréique des urines signe la gravité de la maladie. Parmi nos cas cet abaissement était manifeste pour les formes oliguriques et mortelles. La présence de cylindres est aussi typique. La polyurie secondaire à l'insuffisance rénale ne nous a pas paru constante. Par contre dans les formes guéries la normalisation des concentrations uréiques a bien été lente. Le syndrome hémorragique est beaucoup moins manifeste dans notre série que dans celle de La Réunion où il existait dans 80 % des cas.

Les perturbations de l'hémostase nous ont aussi paru minimales. Le syndrome méningé est rarement complet cliniquement



mais presque constamment mis en évidence par la ponction lombaire, ce qui est en accord avec les données de la littérature. Nous avons relevé la signification pronostique des crises convulsives et des altérations de la conscience, également signalée par Gauthier.

## II - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les différents travaux portant sur les lésions rénales et hépatiques, mettent en relief la modicité des altérations tissulaires observées par rapport à la gravité des perturbations fonctionnelles et cliniques de leptospirose.

Pour le rein, les atteintes se situent à deux niveaux :

- Tubulaire, où il existe des modifications cytoplasmiques dégénératives et nucléaires (irrégularité de taille des noyaux, caryokinèse).

Le microscope électronique fait apparaître une disparition de la bordure en brosse de l'épithélium, une diminution des mitochondries (allant de paire avec une baisse de l'activité enzymatique : De Brito) et une dislocation des limites cellulaires.

Dans les cas graves, on assiste à une nécrose des cellules tubulaires (Arean), et une rupture de la membrane basale (Sitprija).



Ces lésions ont une localisation préférentielle, les tubes contournés distaux, cependant on observe une tendance à la diffusion dans les infections graves et d'évolution fatale.

- Interstitiel, où il existe un oedème et des infiltrats lymphoplasmocytaires, et quelquefois des foyers hémorragiques très localisés (Areal).

L'existence de lésions glomérulaires n'est pas admise par tous les auteurs, cependant De Brito et ses collaborateurs ont décrit, au microscope électronique, la fusion des pieds des podocytes et un épaissement de la membrane basale glomérulaire qui pourraient expliquer la protéinurie. Soichot et ses collègues, dans une observation publiée en 1969 font état d'un aspect de glomérulonéphrite nécrosoante, exsudative et proliférative.

Enfin les capillaires sont aussi le siège de lésions : tuméfaction des cellules endothéliales, et parfois une dislocation du revêtement endothélial.

Des infections expérimentales ont été réalisées sur hamster (Miller), cobaye (De Brito), chien (Brouwers) : Elles confirment les aspects observés sur les biopsies humaines et permettent de retrouver dans la première phase de la maladie, la présence du spirochète à l'intérieur des cellules tubulaires proximales.



Quant au foie, il est le siège de plusieurs lésions : dissociation des hépatocytes avec disparition partielle des microvillosités, hyperplasie des cellules de Kupfer et des modifications des microvillosités des canalicules biliaires (De Brito). Ces lésions sont typiques d'une cholostase centro-lobulaire et se rapprochent de celles des hépatites toxiques d'après F. San Juan. Au microscope électronique, Sandborn a observé des filaments dans les mitochondries de cellules hépatiques, et il pense qu'il peut s'agir d'éléments provenant des membranes.



PHYSIOPATHOGENIE DE LA LEPTOSPIROSE

---



La physiopathologie des symptômes observés au cours des spirochètoses est encore mal connue, et le mode particulier d'évolution de cette maladie pose de nombreux problèmes.

L'aspect cyclique de la fièvre et des symptômes cliniques est actuellement expliqué par la succession de deux phases : l'une septicémique, lors de l'invasion de l'organisme par les spirochètes, et l'autre allergique, après l'apparition des anticorps antileptospiriens. Cependant, comme l'ont remarqué E. Barret et ses collaborateurs tous les signes cliniques ne peuvent être aisément répartis entre ces deux périodes, par exemple l'hépatite et l'oligurie qui apparaissent tôt dans l'évolution, mais atteignent leur maximum dans la deuxième semaine, alors que les agglutinines sont déjà mises en évidence.

De même, le syndrome hémorragique peut difficilement être rattaché à une étiologie précise: les explorations de l'hémostase ne révèlent aucun déficit marquant en dehors de la thrombopénie, et par contre mettent en évidence une fréquente augmentation de la fibrinogénémie. Ces deux facteurs se compensant, le thromboélastogramme apparaît peu altéré (A. Monteverdi). D'après Arean, ces phénomènes hémorragiques seraient dus à une atteinte de la membrane capillaire.

Pour l'hépatite, il est admis maintenant qu'il s'agit d'une cholestase centrolobulaire, bien que Thomson en 1964 ait insisté sur



l'importance de l'hémolyse dans l'installation de l'ictère, Kemenes en réalisant en 1962 une infection expérimentale sur des cobayes, avait aussi noté que les hémorragies précédaient le développement de l'ictère. La preuve de l'atteinte hépatocellulaire est donnée par des dosages histochimiques qui ont montré une réduction de l'activité des deshydrogénases (Areal), en même temps qu'apparaissent les désordres fonctionnels, mais avant les lésions histologiques.

En fait il semble qu'il existe une atteinte cellulaire des différents organes, en particulier foie, rein et système nerveux. Cette atteinte peut être attribuée à deux sortes de facteurs : une ischémie par modification du système circulatoire, ou une action directe des toxines leptospirielles.

Au début de la maladie, apparaissent des perturbations cardiovasculaires : hypotension, vasodilatation cutanée, hypovolémie (l'hématocrite s'élève), et selon Austoni et Cora, ce sont ces troubles qui induiraient l'insuffisance rénale par diminution du débit sanguin local. Cette ischémie rénale est aggravée par la diminution de la perméabilité capillaire, au niveau glomérulaire et tubulaire. Ceci est en accord avec la diminution des clearances rénales et les constatations histologiques : nécrose tubulaire et congestion des capillaires de la médullaire sous corticale.



En revanche, pour d'autres auteurs, Arian en particulier, il existe une ou plusieurs toxines qui provoquent une ischémie cellulaire responsable des lésions, qui histologiquement sont très proches pour les tissus hépatiques et rénaux. Ce mécanisme hypoxique, cause des lésions rénales, est confirmé par la diminution observée du nombre des mitochondries porteuses des enzymes nécessaires au cycle respiratoire cellulaire.

De Brito récemment concluait que ces toxines pourraient agir sur les capillaires de ces organes.

Malgré de nombreux travaux, les toxines n'ont pas encore pu être identifiées. Sefer a démontré qu'une fraction chimique glucido-lipido-polypeptidique, obtenue à partir de leptospires désintégrés, aussi bien pathogènes que saprophytes a une action assimilables à une endotoxine.

---



## C O N C L U S I O N S



Nous rapportons une série de onze observations de leptospiroses recueillies dans le service du Professeur DEROT, de 1961 à 1969.

Dans dix cas, le diagnostic bactériologique a pu être formellement établi : neuf de nos malades étaient atteints de leptospirose ictéro-hémorragique et un de leptospirose canicola.

L'affection résultait dans la majorité des cas des modes de contamination habituelle : baignade, professionnel (égoutier...)

La fréquence a semblé plus nette en juillet-août et en octobre. L'âge des malades était en moyenne de 54 ans et supérieur à 50 ans chez plus de la moitié d'entre eux.

La symptomatologie a été dans l'ensemble conforme aux descriptions classiques, marquée

- après une incubation d'une durée moyenne de quatre jours, par :
- un syndrome fébrile avec un plateau à 39°-40°, myalgies, arthralgies
  - un ictère apparaissant habituellement quand la fièvre cesse, de teinte flamboyante avec altération discrète des tests hépatiques et notamment élévation modérée et inconstante des transaminases.
  - un syndrome méningé inconstant, mais la plupart de nos malades nous ont été confiés assez tardivement
  - un syndrome hémorragique inconstant habituellement discret, mais avec dans trois cas d'importantes hémorragies digestives. Les



troubles de l'hémostase, inconstants, constituaient surtout en une thrombopénie (égale ou inférieure à 50 000 dans 5 cas sur 11) et une légère diminution du complexe prothrombique chez certains malades. Ce syndrome hémorragique peut s'expliquer chez certains d'entre eux par l'insuffisance rénale

- l'atteinte rénale est pratiquement constante :

- un seul de nos malades n'avait ni insuffisance rénale ni modifications notables du sédiment urinaire et seulement des traces de protéinurie.
- tous les autres développaient une insuffisance rénale aiguë revêtant tantôt le type d'une tubulo-néphrite à diurèse conservée (3 cas), tantôt d'une oligo-anurie (7 cas). Chez les malades ayant survécu, l'évolution de l'insuffisance rénale s'est faite vers une reprise précoce de la diurèse et le nombre des épurations extra-rénales (hémodialyse ou dialyse péritonéale) est restée faible, égale ou inférieure à 2.

Deux correctifs doivent être apportés à cette notion :

- a) - les dialyses péritonéales sont parfois été prolongées jusqu'à 4 jours consécutifs.
- b) - la plupart de nos malades ont été traités avant la pratique de l'épuration dite prophylactique selon les critères de Teschan



- La convalescence a toujours été pénible, marquée par une diminution lente de l'ictère, une asthénie intense contrastant avec une récupération fonctionnelle rénale plutôt rapide. A distance, quand elle a pu être contrôlée, celle-ci s'est montrée satisfaisante.

Quatre malades sur onze sont décédés. L'un avant toute possibilité thérapeutique, deux de collapsus restés d'étiologie incertaine et un dans un tableau de cachexie après diarrhée prolongée chez une malade cirrhotique.

Les lésions anatomiques, quand elles ont pu être précisées soit par autopsie soit par ponction-biopsies hépatiques ou rénales, ont montré :

1° - des lésions hépatiques :

- cholostase centrolobulaire
- désorganisation cellulaire
- et à un moindre degré, lésions de cytolyse ou de stéatose.

2° - des lésions rénales :

- essentiellement tubulo-interstitielles avec ou sans obstruction tubulaire
- très accessoirement des lésions de congestion glomérulaire..



Vu le Président de Thèse

Professeur M. DEROT

Vu le Doyen

J. BAUMANN

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Robert MALLET



BIBLIOGRAPHIE

---



1. ALSTON J M  
The leptospiroses  
Practitioner - 1963, 191 : 594-8
2. AREAN V M  
Pathogenesis of Leptospirosis II : a clinicopathologic  
evaluation of hepatic and renal function in experimental  
Leptospira infections  
Lab Invest - 1962, 11 : 273-88
3. AREAN V M.  
The pathologic anatomy and pathogenesis of fatal human  
leptospirosis (Weil's disease)  
Amer. J Path. - 1962, 40 : 393-423
4. AREAN V M et AL  
The pathogenesis of leptospirosis : toxin production by  
leptospira icterohemorrhagiae  
Amer. J Vet. Res - 1964, 25 : 836-43
5. AREAN V M et AL  
Studies on the pathogenesis of leptospirosis IV : The  
behavior of transaminases and oxydative enzymes in  
experimental leptospirosis : a histochemical and  
biochemical assay  
Amer J Trop Med. - 1964, 13 : 433-42
6. AUSTONI M - CORA D  
The pathogenesis of kidney damage in human leptospirosis  
Trop. Geog. Med - 1961, 13 : 20-26
7. AUSTONI M. - CORA D  
Spunti di patogenesi e terapia dell'insufficienza renale  
acuta nelle leptospirosi  
Clin Ter - 1960, 18 : 233-43
8. BARBIER P. et AL  
Recurrent icterus and leptospirosis. Importance of a  
full story (Bataviae)  
Presse Med. - 1970, 78 : 307-10
9. BOYER J. - BLANCHER P.  
Leptospiroses  
EMC Maladies infectieuses - 8039 A 10



10. DE BRITO T. et Al.  
Electron microscopy of human leptospirosis (kidney biopsies)  
Amer. J. Trop. Med. hyg. - 1965, 14 : 397-403
11. DE BRITO T. et Al.  
Pathology of kidney and liver in the experimental leptospirosis  
of the guinea-pig. A light and electron microscopy study.  
Virchow Arch. Path. Anat. - 1966, 341 : 64-78
12. DE BRITO T., MARCONDES MACHADO M., MONTANS SD.,  
HOSHIND S. et FREYMULLER  
Liver biopsy in human leptospirosis : a light and electron  
microscopy study.  
Virchow Arch. Path. Anat. - 1967, 342 : 61-69
13. DE BRITO T., PENNA D.O., PEREIRA VC  
Kidney biopsies in human leptospirosis : a biochimical and  
electron microscopy study  
Virchow Arch. path. anat. - 1967, 343 : 124-135
14. DE BRITO T.  
On the pathogenesis of hepatic and renal lesions in leptospirosis  
Rev. Inst. Med. Trop. S Paulo - 1968, 237 : 41
15. J. BROUWERS  
Leptospirals nephritis in dogs  
Ann. Soc. Belg. Med. Trop - 1966, 46 : 177-86
16. CUADRA M. et Al.  
Transaminases in Weil's disease, Clinical and experimental  
study  
An. Fac. Med. Lima - 1963, 46 : 531-45
17. DAM L. VAN et Al.  
Peritoneal dialysis in a patient with Weil's disease  
Nederl. T. Geneesk - 1963, 107 : 2147-50
18. DELONS S.  
Les manifestations hépatiques des leptospiroses  
Maroc Med. - 1964, 43 : 577
19. DEROT M. - BYDLOWKI R.  
Hépatonéphrites et syndromes hépato-rénaux  
EMC Tome rein, 18057 : A 10



20. DIAZ-RUBIO M. - GARRACHON J.  
Hepatitis and Leptospirosis  
Rev. Clin. Esp. - 1962, 87 : 6-18
21. DOOR L.  
Peritoneal dialysis in a case of spirochaetal jaundice  
Nederl. T. Genesk - 1963, 107 : 2147
22. ERICHSON RB. et Al.  
Liver function and needle biopsy findings in Weil's disease  
New York J. Med. - 1964, 64 : 1032-5
23. FAINE S.  
Reticulo endothelial phagocytis of virulent leptospire  
Amer. J. Vet. Res - 1964, 25 : 30-4
24. GAUTHIER B., BROCHIER A., LAVALLEE M., COMBY F et  
LASTATE-DOROLLE C.  
Nouvelles contributions à l'étude des leptospiroses à  
La Réunion  
Bull. Soc. Path. Ex - 1969, 3 : 493-508
25. HAMBURGER J., RICHET G., CROSNIER J., ANTOINE B.,  
DUCROT M., FUNCK-BRENTANO S.L.  
Complications rénales des leptospiroses in Nephrologie  
1966, tome II : 1416-1418
26. HARTMANN L. et Al.  
Macromolecular nature of an antibody of leptospirosis  
australis  
Biochimie Biophys. Acta - 1964, 82 : 249-59
27. HEMMER C.  
Contribution à l'étude de la L. grippo-typhosique  
1968 - Thèse médecine Paris n°846
28. HUREZ D.  
Etude clinique, physico-chimique, immunologique et  
sérologique d'une leptospirose à leptospira australis  
1961 - Thèse Médecine Paris n°480
29. IOLI A. et Al.  
Leptospiral antigen for complement fixation tests  
Riv. Ist. Sieroter Ital. - 1964, 39 : 271-3



30. JUAN FS. et Coll.  
Histological aspects and liver functions in icterohemorrhagic leptospirosis  
Hospital Rio - 1968, 74 : 1125-48
31. KALK H. et al.  
Cholestatic hepatitis in leptospiral diseases  
Deutsch Med. Wochschr. - 1965, 90 : 608-10
32. KEMENES F.  
Leptospira icterohaemorrhagiae-infection of experimental animals with artificially decreased resistance  
Ann. Soc. Belg. Trop. - 1966, 46 : 235-44
33. KISSEL Et.  
A propos d'un cas de leptospirose ictéro-hémorragique  
1967 - Thèse Paris n°1274
34. LAMELIN J.P.  
Icterohemorrhagic leptospirosis (clinical forms diagnosis, treatment)  
Gaz. Med. France - 1963, 70 : 1871-7
35. A. LARCAN et Coll.  
Severe leptospirosis treated and cured by extrarenal epuration  
Ann. Med. Nancy - 1963, 2 : 1208-12
36. MACHADO R. et Al.  
Cardiac changes in Weil's disease (clinical and ECG study of 6 cases)  
Hospital Rio - 1966, 69 : 727-35
37. MATSUZAWA T. et al.  
Clinical application of aspartate transaminase isoenzyme  
Origin of patient serum aspartate transaminase  
J. Biochem (Tokyo) - 1963, 54 : 295-7
38. MEIRA DA et al.  
Myocardial involvement in leptospirosis. Electrocardiographic and anatomopathological study  
Arq. Brasil Cardiol. - 1965, 18 : 177-94
39. MERCIER-CALVAIRAC M.  
Les formes mortelles de leptospirose ictéro-hémorragique  
Thèse Médecine Paris - 1966 n°411



40. MILLER NORMAN G.  
Electron microscopy of the liver of the hamster during  
acute and chronic leptospirose  
J. Vet. Res. - 1966, 27 : 1071-81
41. MONTEVERDE A. et al.  
Considerations on coagulation in leptospirosis of rice  
field workers  
Folia Med. (Napoli) - 1963, 46 : 925-39
42. NEWMAN RC. - COHEN HL.  
Weil's disease in Cape Town : a case report  
S. Afr. Med. J. - 1962, 36 : 851-3
43. NIEDMANN G. et Al.  
Jaundice caused by leptospira icterohaemorrhagiae  
Rev. Med. Chili - 1964, 92 : 399-403
44. PENNA D.O. et Al.  
Kidney biopsy in human leptospirosis  
Amer. J. Trop. Med. Hyg. - 1963 : 896-901
45. PIOLINO M. et al.  
On the pathogenesis of jaundice and renal insufficiency  
during icterohemorrhagiae leptospirosis (A propos of  
the observation of a fatal case)  
Presse Med. - 1966, 74 : 1250-2
46. M. PIOLINO  
Renal insufficiency in leptospirosis  
Revue Med. Suisse romane - 1969, 89 : 81-6
47. ROBERT J. et al.  
A case of icterohemorrhagiae leptospirosis. The 6th  
canadian case  
Un. Med. Canada - 1966, 95-408-12
48. RYTER A. LATASTE-BEROLLE C.  
Etude au microscope électronique de la réaction d'agglu-  
tination lyse  
Ann. Soc. Belg. Med. Trop - 1966, 46 : 235
49. SANDBORN EB. et Al.  
Electron microscopy of a human liver in Weil's disease  
(leptospirosis icterohaemorrhagiae)  
J. Path. Bact. - 1966, 92 : 369-74



50. SEFER M.  
Contributions à l'étude de la constitution chimique de la  
structure antigénique et du pouvoir pathogène des leptospires  
Arch. Roum. Path Exp Microb - 1965, 24 : 557-98
51. SIMPSON B. et all.  
Renal function after leptospirosis  
Brit. Med. J. - 1967, 3 : 472-3.
52. V. SITPRIJA  
Renal involvement in human leptospirosis  
Brit. Med. Journ. - 1968, 2 : 656-8
53. V. SITPRIJA - H. EVANS  
The kidney in human leptospirosis  
Amer. J. Med. - 1970, 49 : 780-88
54. R. SOICHOT et coll.  
Spirochetose ictéro-hémorragique à forme rapidement  
mortelle - lésions rénales atypiques  
Revue Med. Dijon - 1969, 4 : 163
55. SPINU L. et al.  
Results obtained in the treatment of acute human leptospirosis  
with antibiotics  
Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol - 1964, 23 : 337-44
56. THOMSON JG.  
Fatal Weil's disease with myocardites in South Africa  
S. Af. Med. J. - 1964, 38 : 696-700
57. TOPCIU V. et al.  
Transplacental route in a case of human leptospirosis  
Gynec Obstet (Paris) - 1966, 65 : 617-20
58. VAN RIEL J.  
International colloquim on leptospirosis - Introduction  
1966, 46 : 9-14
59. VERGER P. et Al.  
A propos of a case of leptospirosis caused by a dog bite  
Arch. Franc. Pediat. - 1966, 23 : 1101-2





